

<https://doi.org/10.22435/mgmi.v9i1.1009>

KAJIAN PUSTAKA: PERAN ZINK PADA DEPRESI *POSTPARTUM*

Literature Review: The Role of Zink on Postpartum Depression

Yessy Kurniati*¹

¹Akademi Kebidanan Ina U Makassar

Ruko Budidaya Permai Blok A1, Makassar, Indonesia

*e-mail: yessy.kurniati@gmail.com

Submitted: January 19th, 2018, revised: January 31st, 2018, approved: April 18th, 2018

ABSTRACT

Background. The incidence of postpartum depression is quite high in Indonesia. Various risk factors are suspected to be the cause of the problem such as social factors and biological factors. One crucial biological element is the various micronutrient deficiencies. Zinc is one of the micronutrients that is thought to play a role in the onset of postpartum depression. **Objective.** This literature review conducted on articles related to clarifying the position of zinc in postpartum depression. **Method.** Literature searches are conducted through the Google Scholar search engine and the PubMed and Clinical Key electronic databases. Keywords zinc, seng, depression, postpartum, and postpartum depression are used to track original research articles as well as literature review in national and international journals in English and open access. A narrative literature review was conducted to synthesize information from 69 selected articles, 7 on depression in general, 12 about postpartum depression, 35 about function, metabolism and zinc deficiency, and 15 about the relationship of zinc and postpartum depression. **Results.** The results show that zinc associated with generalized depression, both in experimental and human animals. **Conclusion.** Specifically, zinc related to the occurrence of postpartum depression through the mechanism of glutamatergic balance (glutamatergic theory).

Keywords: micronutrient, postpartum depression, zinc

ABSTRAK

Latar Belakang. Kejadian depresi *postpartum* cukup tinggi di Indonesia. Berbagai faktor risiko diduga menjadi penyebab masalah tersebut, seperti misalnya faktor sosial dan faktor biologis. Salah satu faktor biologis yang penting adalah defisiensi berbagai mikronutrien. Zink merupakan salah satu mikronutrien yang diduga berperan pada terjadinya depresi *postpartum*. **Tujuan.** Melakukan tinjauan literatur artikel terkait depresi *postpartum* untuk memperjelas peran zink pada depresi *postpartum*. **Metode.** Penelusuran literatur dilakukan melalui mesin pencari *Google Scholar* dan *database* elektronik PubMed dan Clinical Key. Kata kunci *zinc*, *seng*, *depresi*, *postpartum* dan *postpartum depression* digunakan untuk melacak artikel penelitian asli maupun kajian pustaka pada jurnal nasional maupun internasional berbahasa Inggris, dan dapat diakses secara terbuka (*open access*). Kajian pustaka secara naratif (*unsystematic narrative review*) dilakukan untuk mensintesis informasi dari 69 artikel terpilih yang terdiri dari 7 artikel tentang depresi secara umum, 12 artikel tentang depresi *postpartum*, 35 artikel tentang fungsi, metabolisme dan defisiensi zink, serta 15 artikel tentang hubungan zink dan depresi *postpartum*. **Hasil.** Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa zink terbukti berhubungan dengan terjadinya depresi secara umum, baik pada hewan coba maupun manusia. **Kesimpulan.** Secara khusus zink juga berhubungan dengan terjadinya depresi *postpartum* melalui mekanisme keseimbangan glutamatergik (*glutamatergic theory*).

Kata kunci: mikronutrien, depresi *postpartum*, zink

PENDAHULUAN

Setelah persalinan, hampir separuh ibu mengalami depresi. Hal ini biasa terjadi pada periode *postpartum* sehingga disebut sebagai depresi *postpartum* (DPP).¹ Risiko DPP pada ibu meliputi gangguan mental sebelumnya, stres psikologis, dukungan sosial ekonomi yang tidak memadai, dan pengalaman persalinan yang sulit.² Ibu yang mengalami stres secara fisiologi juga rentan mengalami DPP.³

Secara global, prevalensi DPP adalah sekitar 10-15 persen.⁴ Di negara maju seperti Amerika Serikat berkisar sekitar 15 persen, tetapi di negara-negara miskin seperti Afrika Selatan, prevalensinya sekitar 35 persen.⁵⁻⁷ Di India, sebuah studi menemukan insiden DPP sebesar 11 persen.⁸ Di Arab Saudi prevalensinya adalah sebesar 15,8 persen, di Afrika Selatan sebesar 34,7 persen, di Cina sebesar 11,2 persen dan di Jepang sebesar 17 persen.⁴ Di Kanada, ditemukan prevalensinya sebesar 8 persen,⁹ sedangkan di Denpasar, Bali, ditemukan prevalensi DPP sebesar 20,5 persen.¹⁰

Ibu yang mengalami DPP sering merasa cemas dan khawatir berlebihan terkait dengan persalinan dan peran baru sebagai orang tua. Ibu tersebut juga sering berpikir untuk bunuh diri atau menyakiti bayinya. DPP ini dapat berkembang menjadi sindrom *baby blues*.¹¹ Fakta menunjukkan bahwa depresi pada ibu akan berbahaya tidak hanya bagi ibu sendiri, namun juga akan berdampak pada bayi dan keluarganya. DPP juga dapat mempengaruhi kecerdasan bayi dan perkembangan sosialnya. Selain itu, pada ibu sendiri situasi tersebut bisa jadi akan berkembang menjadi kecenderungan untuk bunuh diri.¹²

Dalam tinjauan fisiologis, penyebab terjadinya DPP terdiri dari beberapa faktor. Pertama, defisiensi zat gizi dan ketidakseimbangan metabolik. Kedua, penurunan kadar hormon kehamilan yang terjadi secara cepat setelah persalinan.

Ketiga, terjadinya alterasi pada mekanisme *hypothalamic-pituitary-adrenocortical* (HPA axis). Keempat, terjadinya alterasi kadar neurotransmitter, seperti serotonin.¹³

Salah satu zat gizi yang berkaitan dengan depresi adalah zink. Kejadian defisiensi zink ini sendiri masih sangat tinggi pada ibu di Indonesia. Beberapa studi menemukan bahwa hampir semua ibu hamil mengalami defisiensi zink. Seperti studi yang dilakukan oleh Syah yang menemukan kadar zink pada ibu hamil di Kecamatan Bontonompo dan Bontonompo Selatan semuanya mengalami defisiensi (<65 mg/l).¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Daud menemukan bahwa 90,6 persen ibu hamil yang menjadi responden pada studi tersebut mengalami defisiensi zink. Studi terbaru yang dilakukan oleh Kurniati menemukan bahwa seluruh ibu *postpartum* yang melahirkan di RSIA Siti Fatimah mengalami defisiensi zink.¹⁵

Artikel ini membahas tentang peran zink pada kejadian depresi *postpartum* dengan meninjau berbagai literatur terkait.^{13,16-21}

METODE

Penelusuran literatur dilakukan melalui mesin pencari *Google Scholar* dan database elektronik *PubMed* dan *Clinical Key*. Kata kunci *zinc*, *seng*, *depresi*, *postpartum* dan *postpartum depression* digunakan untuk melacak artikel penelitian asli maupun kajian pustaka pada jurnal nasional maupun internasional berbahasa Inggris dan dapat diakses secara terbuka (*open access*). Kajian pustaka secara naratif (*unsystematic narrative review*) dilakukan untuk mensintesis informasi dari 69 artikel terpilih. Dari artikel tersebut terdapat 7 artikel yang membahas tentang depresi secara umum, 12 artikel yang membahas tentang depresi *postpartum* (DPP), baik itu etiologi maupun epidemiologinya. Terdapat 35 artikel yang membahas tentang fungsi, metabolisme dan defisiensi zink serta terdapat 15 artikel yang

membahas tentang hubungan zink dan DPP. Artikel tentang hubungan zink dan DPP kemudian dibuat dalam sebuah tabel yang dikelompokkan berdasarkan metode penelitiannya. Hasil dari studi ini diharapkan mampu menjelaskan hubungan zink dan kejadian DPP pada ibu, sehingga memberikan informasi tentang

pentingnya pemenuhan kebutuhan zink bagi kesehatan ibu, tidak hanya fisik semata namun juga kesehatan jiwa ibu.

HASIL

Hasil kajian pustaka dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Review Penelitian terkait Peran Zink pada Depresi *Postpartum*

Tahun	Jurnal	Penulis	Metode	Hasil
2016	J Neural Transm (Vienna)	Manos LM, et al ³⁷	Studi eksperimen pada tikus coba	Zink berperan dalam mengembalikan perubahan perilaku yang dipicu oleh CUS pada tikus coba, dibawah penjelasan peran zink pada neurotransmisi glutamatergik
2016	J. Neuroimmuno	Mlyniec K, et al ³⁶	Studi eksperimen pada tikus coba	Pada tikus coba yang mengalami tidak aktifnya reseptor GPR ₃₉ menunjukkan perilaku depresi, penurunan berat <i>thymus</i> , berkurangnya viabilitas sel splenosit, berkurangnya respon proliferasi sel splenosit, meningkatnya produksi IL-6 dan berkurangnya IL-1b
2013	Neurosci Biobehav Rev	Swadfager W, et al ⁵⁹	Studi eksperimen pada tikus coba	Pada hewan yang mengalami depresi, kadar zink cenderung lebih rendah pada bagian-bagian tersebut. Secara klinis, kadar zink serum lebih rendah pada subjek yang mengalami depresi
2013	Behav.Brain Res	Mlyniec K, et al ⁵⁶	Studi eksperimen pada tikus coba	Tikus yang menerima diet rendah zink memiliki ekspresi reseptor GPR ₃₉ yang lebih rendah pada hipokampus dan korteks frontal
2008	Behav Brain	Franco JL, et al ²⁹	Studi eksperimen pada tikus coba	Zink berpengaruh secara langsung maupun tidak langsung pada pengaktifan reseptor adenosin A1 dan A2A ataupun pengaktifan pengaturan perlindungan saraf, sejenis <i>gluthathione</i>
2008	Biometals	Takeda A, et al	Studi eksperimen pada tikus coba	Pada tikus, perilaku yang lebih agresif ditunjukkan pada subjek yang mengalami defisiensi zink bila dibandingkan dengan kontrol
2008	Neural Transm (Vienna)	Sowa-Kucma M, et al ³²	Studi eksperimen pada tikus coba	Zink hidroaspartate (10 mg/kg BB) memiliki efek antidepresan yang sangat cepat pada CMS. Terapi zink tersebut memiliki efek setelah 1 minggu intervensi
2007	Indian J Exp Biol	Bhalla P, et al ³⁵	Studi eksperimen pada tikus coba	Suplementasi zink selama 4 bulan pada tikus yang diterapi dengan lithium secara signifikan meningkatkan aktivitas katalase dan GST di <i>cerebellum</i> , menunjukkan bahwa terapi dengan zink dapat memperbaiki depresi yang dipicu oleh lithium
2015	Current Neuropharmacology	Mlyniec K ⁵⁴	review artikel	Depresi terjadi karena ketidakseimbangan antara sistem <i>eksitatory</i> dan <i>inhibitory</i> utama yaitu <i>Glutamatergic</i> dan <i>GABAergic system</i> . Penggunaan antagonis dari sistem glutamatergik, termasuk zink, menunjukkan efek antidepresan pada studi preklinis maupun klinis. zink menghambat reseptor NMDA melalui pengikatannya pada sisi di salah satu sub unitnya.
2012	Nutr Res Rev	Ellsworth-Bowers ER and Corwin EJ ⁵⁰	review artikel	Meski kadar n-3 PUFA memiliki hubungan dengan DPP dan <i>psychoneuroimmunology</i> , tetapi hasilnya masih belum konsisten. Status vitamin B masih belum jelas kaitannya dengan DPP. Sedangkan vitamin D dan Zn serta Se terlihat berhubungan dengan DPP dan <i>psychoneuroimmunology</i> .
2010	Iranian J Psychiatry	Etebary S, at al ¹³	review artikel	Penyebab terjadinya DPP terdiri dari beberapa faktor. Pertama, defisiensi zat gizi dan ketidakseimbangan metabolik. Kedua, penurunan kadar hormon kehamilan yaitu progesteron dan estrogen yang terjadi secara cepat setelah persalinan. Ketiga, terjadinya alterasi pada mekanisme <i>hipotalamic-pituitary-adernokortikal</i> (HPA axis). Keempat, terjadinya alterasi kadar neurotransmitter, seperti serotonin
2009	Neuroscience	Paoletti P, et al ¹⁹	review artikel	Zink bisa ditemukan dalam bentuk ion bebas (Zn ²⁺) dan sebagian besar berada pada terminal glutamatergik

2009	American Journal of Clinical Nutrition	DiGirilamo AM and Ramirez-Zea M ⁴¹	review artikel	Adanya hubungan tentatif antara zink dan pengaturan <i>mood</i> pada bayi dan anak-anak
2011	Nutr Metab Insights	Russo AJ ⁴⁵	Kasus kontrol, dengan sampel 36 individu yang didiagnosis mengalami depresi klinis dan 18 individu sehat sebagai kontrol. Pemeriksaan kadar Cu/Zn SOD dengan metode ELISA	Kadar serum Cu/ZnSOD pada individu yang mengalami depresi (dengan atau tanpa kecemasan sekunder) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada kontrol dengan usia dan jenis kelamin yang sama. Setelah terapi antioksidan, kadar Cu/Zn SOD menjadi normal seperti pada individu kontrol yang sehat
2010	Nutr Res	Roy A, Evers SE, Avison WR ⁶⁰	Kohor, terhadap wanita hamil di London. Sindrom Depresi diukur dengan CES-D, stres psikososial diukur dengan kuesioner tervalidasi, asupan zink diukur dengan FFQ dan data suplemen. Data dianalisis dengan uji regresi	Dukungan sosial yang rendah, stres yang tinggi serta asupan zink yang rendah berhubungan dengan skor CES-D yang tinggi. Setiap peningkatan 1 poin pada skor stres berhubungan dengan peningkatan 1 poin pada skor CES-D. sementara kuintil asupan zink yang lebih rendah berhubungan dengan peningkatan 1 poin skor CES-D. Asupan zink menjadi faktor yang memperantari hubungan antara stres dan gejala depresi, asupan zink pada kuintil yang lebih tinggi menjadi penetralisir dampak stres

PEMBAHASAN

1. Tinjauan Umum tentang Zink

Salah satu mikronutrien yang berperan penting pada depresi adalah zink. Zink sendiri merupakan *trace element* yang berperan penting secara fisiologis. Dalam tubuh, zink berada pada jaringan dan cairan tubuh sejumlah 2-2,5 gram. Jumlah tersebut dipertahankan melalui asupan zink sebesar 5 mg/hari. Sekitar 60 persen zink total berada pada otot dan tulang. Zink di dalam plasma hanya merupakan 0,1 persen dari seluruh zink di dalam tubuh yang mempunyai masa pergantian yang cepat. Zink tersebar hampir di semua sel, sebagian besar berada di dalam hati, pankreas, ginjal, otot, dan tulang. Zink paling banyak terdapat pada bagian-bagian seperti: mata, kelenjar prostat, spermatozoa, kulit, rambut, dan kuku. Zink terutama merupakan ion intraselular di dalam cairan tubuh.¹⁴

Pada otak mamalia, zink tersebar secara tidak merata. Zink paling banyak terdapat pada hipokampus dan korteks serebral. Kadar zink pada hipokampus tikus coba meningkat sejak lahir sampai dewasa.¹⁵ Hasil yang serupa terlihat pula pada otak manusia. Bedanya, pada manusia

perubahannya terjadi dalam waktu yang lebih panjang.

Zink memegang peranan penting sebagai neuroreseptor dan neurotransmisi. Sebagai neuroreseptor, zink meningkatkan disosiasi konstan reseptor *opioid* untuk *naloxone*. Zink juga berpengaruh pada reseptor asetilkolin muskarinik pada otak tikus coba. Reseptor ini banyak terdapat di korteks serebral dan hipokampus, dimana terdapat konsentrasi zink yang tinggi. Zink juga diperlukan pada pembentukan protein yang dibutuhkan untuk pembentukan *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA) dan neurotransmitter lainnya.¹⁶

Di otak, ternyata zink bisa ditemukan dalam bentuk ion bebas (Zn^{2+}) dan sebagian besar berada pada terminal glutamatergik.¹⁷ Zink yang dilepaskan oleh aktivitas sinaptik, selama aktivitas neuronal, mempengaruhi aktivitas *N-methyl-D-Aspartate* (NMDA) dan *alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate* (AMPA) yang merupakan reseptor glutamat, $GABA_A$ dan reseptor *glycine inotropic*.¹⁸ Terlihat pula bahwa aktifitas spesifik dari *metabotropic* Zn^{2+} mempengaruhi GPR_{39} .¹⁹ Dalam kadar normal zink merangsang aktifitas neuroprotektif

namun dalam kadar berlebihan zink bersifat neurotoksik.²⁰

Terdapat beberapa jenis protein yang mengatur kadar zink di tingkat sel. Kelompok pertama terdiri dari transporter membran (ZnTs) yang memerantarai keluarnya zink dari sel atau masuknya zink ke dalam kompartemen sel atau organel.²¹ Kelompok kedua adalah anggota keluarga ZIP (protein transporter yang mengatur zink dan zat besi) yang memicu transport zink dari ruang ekstraseluler atau intraseluler ke dalam sitoplasma.²² Sejauh ini telah ditemukan 10 jenis dari ZnT dan 14 jenis protein ZIP.²³ Kelompok yang ketiga adalah *metallothionein* (MT), protein pengikat yang memiliki molekul berukuran kecil dan memiliki afinitas yang tinggi terhadap zink.²⁴ Terdapat empat jenis MT yang berhasil teridentifikasi. MT-I dan MT-II ditemukan pada banyak jaringan, MT-IV secara khusus ditemukan pada sel epitel *squamous* bertingkat.²⁵ Sedangkan MT-III secara khusus ditemukan di sel-sel saraf. MT-III mRNA ditemukan pada korteks, hipokampus, amigdala, dan *cerebellum*.²⁶ MT berperan untuk mengatur zink sitoplasmik dan proses masuknya ke dalam sitoplasma dan sejauh ini juga terlihat menjadi tempat penyimpanan zink untuk sementara waktu.²⁴

2. Tinjauan Umum tentang Depresi

Depresi menurut *World Health Organization* (WHO) merupakan suatu gangguan mental umum yang ditandai dengan *mood* tertekan, kehilangan kesenangan atau minat, perasaan bersalah atau harga diri rendah, gangguan makan atau tidur, kurang energi, dan konsentrasi rendah.²⁷ Prevalensi depresi di Indonesia adalah sekitar 17-27 persen, sedangkan prevalensinya secara global adalah sekitar 5-10 persen.²⁸ Depresi dapat disebabkan karena faktor psikososial dan faktor biologik atau fisiologi.²⁹ Dalam tinjauan fisiologi terdapat beberapa teori penyebab depresi. Pertama, teori glutamatergik

yang menyatakan bahwa depresi terjadi karena ketidakseimbangan antara sistem glutamatergik dan GABAergik pada otak.³⁰ Kedua, teori monoaminergik yang menyatakan bahwa depresi terjadi karena kurangnya monoamines pada otak.³¹ Ketiga, teori neurotropik yang menyatakan bahwa depresi terjadi karena berkurangnya faktor neurotropik di otak dan penurunan jumlah neuron serta penurunan volume hipokampal.³² Keempat, teori *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) yang menyatakan bahwa depresi disebabkan oleh hiperaktivasi dari HPA axis, peningkatan kortikosteron dan penurunan reseptor glukokortikoid. Kelima, yaitu teori *immunological* yang menyatakan bahwa depresi terjadi karena inflamasi dan peningkatan kadar sitokin.³³

3. Hubungan Zink dan Depresi

a. Studi pada Hewan

Zink berpengaruh secara langsung maupun tidak langsung pada pengaktifan reseptor adenosin A1 dan A2A ataupun pengaktifan pengaturan perlindungan saraf, sejenis *gluthathione*.²⁷

Pada tikus, perilaku yang lebih agresif ditunjukkan pada subjek yang mengalami defisiensi zink dibandingkan dengan kontrol.⁷ Perilaku yang menunjukkan kecemasan ditemukan pada tikus muda dengan konsentrasi zink serum 50 persen lebih rendah dibandingkan kontrol, setelah diberikan diet yang rendah zink.²⁸ Hewan coba yang terpapar situasi stres, baik yang kronis maupun akut memiliki konsentrasi zink yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol.²⁹

Studi yang dilakukan untuk mengkaji kerja zink sebagai antidepresan terhadap stres ringan kronis/ *Chronic Mild Stress* (CMS) dan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) protein serta BDNF mRNA menunjukkan bahwa zink hidroaspartat (10 mg/kg BB) memiliki efek antidepresan yang sangat cepat pada CMS.

Terapi zink tersebut memiliki efek setelah satu minggu intervensi. Pada terapi jangka panjang, zink ternyata dapat meningkatkan kadar BDNF sebesar 17-39 persen di tingkat mRNA dan protein hipokampus. Temuan ini menunjukkan bahwa kerja zink yang menyerupai antidepresan bekerja sangat cepat dalam mengatasi CMS dan meningkatkan BDNF.³⁰

Kekurangan zink dapat memicu terjadinya depresi dan kecemasan, sehingga dengan asupan zink yang adekuat dapat mengurangi depresi dan kecemasan. Selain itu, zink dapat menjadi salah satu terapi untuk mengurangi rasa cemas.³¹

Studi yang dilakukan untuk melihat pemberian suplementasi jangka pendek pada tikus coba juga menunjukkan bahwa kombinasi terapi yang menggunakan zink, magnesium, dan vitamin B1 pada hari ke-3 *postpartum* memperbaiki gejala depresi dan mengurangi rasa cemas.³²

Zink terbukti dapat berfungsi memberikan perlindungan pada otak tikus coba yang terpapar litium. Suplementasi zink selama 4 bulan secara signifikan dapat meningkatkan aktifitas katalase dari *Glutathione S-transferase* (GST) di serebelum.³³

Peran zink sebagai agen anti inflamasi menyebabkan defisiensi pada mikronutrien tersebut dapat memicu terjadinya depresi dan kecemasan yang berkaitan dengan gangguan imunitas. Zink berperan sebagai neurotransmitter pada sistem saraf pusat melalui reseptor GPR₃₉. Tidak aktifnya reseptor tersebut akan menyebabkan munculnya gejala depresi yang dapat menyebabkan gangguan kekebalan tubuh. Pada tikus coba yang mengalami tidak aktifnya reseptor GPR₃₉ menunjukkan perilaku depresi, penurunan berat *thymus*, berkurangnya viabilitas sel splenosit, berkurangnya respon proliferasi sel splenosit, meningkatnya produksi IL-6 dan berkurangnya IL-1b. Hasil tersebut menunjukkan depresi dapat menyebabkan

gangguan kekebalan karena defisiensi reseptor GPR₃₉.³⁴

Stres dan neurotransmisi glutamatergik yang eksekutif memang berimplikasi pada patofisiologi depresi. Sebuah studi yang menguji pengaruh pemberian ZnCl₂ terhadap depresi yang dipicu oleh stres tak terduga pada tikus coba menunjukkan bahwa sel hipokampal yang terpapar pada glutamat akan mengalami perubahan viabilitas sel secara signifikan. Studi tersebut masih menguatkan peran zink sebagai antidepresan melalui dampaknya terhadap mekanisme neurotransmisi glutamatergik.³⁵

b. Studi pada Manusia

Kadar zink yang rendah berhubungan dengan gangguan *mood*. Hubungan tersebut terlihat konsisten pada berbagai usia, dari usia dewasa muda, dewasa, hingga usia lanjut.³⁶⁻³⁸ Beberapa studi juga menunjukkan adanya hubungan tentatif antara zink dan pengaturan *mood* pada bayi dan anak-anak.³⁹

Nowak *et al* melaporkan hasil penelitian dalam sampel kecil (n=20), yang menunjukkan bahwa gejala depresi berkurang pada subjek yang menerima suplemen zink. Studi tersebut membandingkan kelompok yang menerima suplemen zink dan antidepresan dengan yang menerima plasebo dan antidepresan.⁴⁰

Sawada dan Yokoi melakukan studi pada populasi wanita yang sehat. Studi tersebut menemukan bahwa pemberian zink dapat menurunkan skor kecenderungan untuk mengalami depresi. Meskipun pada komponen *mood* lainnya (seperti kecemasan dan rasa lelah) tidak terjadi perubahan.³⁶

Beberapa studi yang mengkaji peran zink menunjukkan bahwa zink berperan penting untuk mengurangi stres pada lanjut usia. Konsentrasi zink plasma yang lebih rendah berhubungan dengan beberapa variabel psikologi yang rendah pula, seperti status kognitif, *mood* dan stres, khususnya pada daerah dengan asupan zink

yang rendah maupun variasi makanan kaya zink yang terbatas.⁴¹

Studi di Italia menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara konsentrasi albumin (sebagai indikator status zink) dan depresi, 71 persen peserta yang mengalami defisiensi albumin memiliki skor depresi yang lebih tinggi bila dibandingkan peserta dengan nilai albumin yang normal.⁴²

Studi yang dilakukan untuk menilai kadar zink dan cuprum (Cu) pada penderita depresi menunjukkan bahwa mereka yang mengalami depresi, baik yang memiliki kecemasan sekunder maupun tidak ternyata mempunyai kadar zink yang rendah dan kadar Cu yang tinggi. Tingkat keparahan depresi mengalami penurunan yang signifikan setelah peningkatan kadar zink pada individu tersebut.⁴³

Meski demikian, studi yang dilakukan di Eropa tidak menemukan hubungan antara *mood* dan status zink. Pada partisipan dengan status zink yang normal tidak ditemukan perbedaan *mood*. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa pada rentang nilai yang normal, pengaruh zink pada *mood* mungkin sangat kecil dan tidak dapat dideteksi.⁴⁴

Alterasi pada keseimbangan zink berhubungan dengan gangguan sistem imun. Peningkatan sistem respon inflamasi menyebabkan meningkatnya rasio CD4⁺/CD8⁺ sel T, nepterin serum dan IL-6 serta menyebabkan gangguan fungsi pada sel kekebalan (berkurangnya produksi sitokin sel T).⁴⁵ Rendahnya kadar zink darah merupakan representasi dari berkurangnya simpanan zink di otak. Mekanisme antidepresan pada zink diduga karena perannya pada sistem glutamat.⁴⁶

Zink dapat meningkatkan kerja dari antidepresan, namun di sisi lain ditemukan pula bahwa antidepresan seperti *imipramine* atau *citalopram* memicu peningkatan konsentrasi zink sebesar 20 persen di area hipokampus maupun bagian otak lainnya.⁴⁷

4. Hubungan Zink dan Depresi *Postpartum*

Selain berhubungan dengan depresi secara umum, zink juga berperan pada terjadinya DPP pada ibu.⁴⁸ Wojcik *et al* telah melakukan studi kohor terhadap 66 wanita yang diberikan suplementasi zink. Serum zink kemudian diperiksa pada tiga titik waktu, yaitu satu bulan sebelum melahirkan, tiga hari dan 30 hari setelah melahirkan. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar zink berhubungan dengan keparahan gejala depresi pada ibu yang mengalami DPP.⁴⁶

Hubungan antara zink dan DPP diduga saling berkaitan melalui hiperaktivitas glutamat. Glutamat merupakan neurotransmitter eksitasi utama pada sistem saraf pusat dan berikatan dengan beraneka reseptor *ionotropic* dan *metabotropic*. Pada peristiwa eksitasi itu sendiri terjadi pembukaan kanal natrium yang memungkinkan listrik bermuatan positif dalam jumlah besar untuk mengalir ke bagian inferior sel paska sinaptik. Hal ini akan meningkatkan potensial membran ke arah positif menuju nilai ambang rangsang untuk menyebabkan eksitasi. Penekanan hantaran melalui kanal klorida atau kalium atau keduanya. Hal ini akan menurunkan difusi ion klorida bermuatan negatif ke bagian dalam neuron paska sinaptik atau menurunkan difusi ion kalium bermuatan positif ke bagian luar.⁵⁰

Glutamat, beberapa diantaranya berada pada membran pre atau *postsynaptic* dan beberapa lagi pada sel-sel glial. Reseptor *ionotropic (ion channels)* termasuk *N-methyl-D-Aspartate (NMDA)*, *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic Acid (AMPA)* dan *kainite*. Sedangkan reseptor *metabotropic* meliputi tiga kelompok reseptor protein G berpasangan, yaitu mGluR1 dan mGluR5, mGluR2 dan mGluR3 dan mGluR4, mGluR6 serta mGluR7.⁵¹

Glutamat dilepaskan dari depolarisasi neuron presinaptik kemudian masuk ke astrosit melalui transporter asam amino eksitatory (EAATs),

yang disebut sebagai awal siklus glutamate.⁵² Di astrosit, glutamat diubah menjadi *glutamine* dengan bantuan *glutamine synthetase*, yang kemudian keluar dari astrosit menuju neuron melalui transporter *glutamine specific*. Di neuron, *glutamine* akan diubah kembali menjadi glutamat dan GABA oleh asam *glutamic decarboxylase*. Untuk menjaga homeostasis otak, pelepasan glutamat dibutuhkan. Hal tersebut terjadi karena peran mGluR2/3 presinaptik yang mengatur pelepasan glutamat ataupun melalui inhibisi oleh GABA.⁵³

GPR₃₉ merupakan reseptor zink yang berperan pada keseimbangan glutamatergik. Studi terkini menunjukkan bahwa zink bertindak sebagai neurotransmitter pada sistem saraf pusat melalui reseptor GPR₃₉.⁵⁶ GPR₃₉ itu sendiri diaktifkan oleh ion zink. GPR₃₉ merupakan reseptor metabotropik yang tersebar secara luas pada daerah otak yang memproses emosi khususnya neuron CA3. Studi menunjukkan bahwa tikus yang menerima diet rendah zink memiliki ekspresi reseptor GPR₃₉ yang lebih rendah pada hipokampus dan korteks frontal.⁵⁷

Gangguan keseimbangan antara eksitatorik utama yaitu neurotransmitter glutamatergik dan *inhibitory* utama yaitu neurotransmitter GABAergik menyebabkan kerusakan seluler yang disebut *excitotoxicity*. Fenomena tersebut menjadi penyebab terjadinya depresi.⁵³

Zink berperan penting pada otak mamalia. Keberadaannya pada pusat pengaturan emosi seperti pada hipokampus dan korteks frontal, amigdala serta *olfactory bulb*. Bagian-bagian tersebut kaya akan zink sehingga disebut neuron *zincergic* yang mengandung glutamat dan Zn²⁺.⁵⁴

Karena lokasinya tersebut, zink dapat memodulasi eksitabilitas di otak melalui pengaruhnya terhadap reseptor glutamatergik dan GABAergik. Zink juga berpengaruh pada reseptor NMDA serta reseptor AMPA dan kainite. Telah ditemukan bahwa konsentrasi zink yang tinggi meningkatkan respon reseptor AMPA dan

kainite, namun pada konsentrasi yang sangat tinggi justru menghambat respon reseptor tersebut.⁵⁵

KESIMPULAN

Zink merupakan mikronutrien yang terbukti berperan pada terjadinya depresi baik pada hewan coba maupun manusia. Pada manusia, zink terlihat berhubungan dengan terjadinya depresi *postpartum* pada ibu, dimana kadar zink berhubungan negatif dengan skor depresi ibu. Peran zink pada depresi *postpartum* dijelaskan melalui mekanisme keseimbangan glutamatergik, dimana defisiensi zink menyebabkan ketidakseimbangan glutamat di otak yang memicu terjadinya depresi *postpartum*.

SARAN

Melihat indikasi adanya peran zink pada kejadian DPP, maka perlu diperhatikan kecukupan asupan zink sebagai salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah dan menangani masalah depresi *postpartum*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Skalkidou A, Sylven SM, Papadopoulus FC, Olovsson M, Larsson A, Sundström-Poromaa I. Risk of Postpartum Depression in Association with Serum Leptin and Interleukin-6 Levels at Delivery: A Nested Case-Control Study Within the UPPSAT Cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(9): 1329-37.
2. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk Factors for Early Postpartum Depressive Symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006; 28(1): 3-8.
3. Corwin EJ, Johnston N, Pugh L. Symptoms of Postpartum Depression Associated With Elevated Levels of Interleukin-1 B During The First Month Postpartum. *Biol Res Nurs*. 2008; 10(2): 128-33.

4. Motcheldt I, Andreasen S, Pedersen AL, Pedersen ML. Prevalence of Postpartum Depression In Nuuk, Greenland, A Cross-Sectional Study Using EPDS. *Int J Circumpolar Health*. 2013; 72: 21114.
5. Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, Bachman DJ, Whitlock EP, Hornbook MC. Clinically Identified Maternal Depression Before, During and After Pregnancies Ending in Live Births. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(10): 1515-20.
6. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. Child Development: Risk Factors for Adverse Outcomes in Developing Countries. *Lancet*. 2007; 369(9556): 145-57.
7. Takeda A, Tamano H, Kan F, Hanajima T, Yamada K, Oku N. Enhancement of Social Isolation-Induced Aggressive Behavior of Young Mice by Zink Deficiency. *Life Sci*. 2008; 82(17-18): 909-14.
8. Chandran M, Tharyan P, Muliylil J, Abraham S. Postpartum Depression in a Cohort of Woman from Rural Area of Tamil Nadu, India. *Br J Psychiatry*. 2002; 181: 499-504.
9. Dennis CL, Heaman M, Vigod S. Epidemiology of Postpartum Depressive Symptoms Among Canadian Woman : Regional and National Results from a Cross-Sectional Survey. *Can J Psychiatry*. 2012; 57(9): 537-47.
10. Dira IKPA, Wahyuni AAS. Prevalensi dan Faktor Risiko Depresi Postpartum di Kota Denpasar Menggunakan Edinburgh Postnatal Depression Scale. *E-Jurnal Medika*. 2016; 5(7): 1-5.
11. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, Pathophysiology, and Management of Mood Disorders in Pregnant and Postpartum Women. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(4): 961-77.
12. Green AD, Barr AM, Galea LA. Role of Estradiol Withdrawal in 'Anhedonic' Sucrose Consumption : A Model of *Postpartum* Depression. *Physiol Behav*. 2009; 97(2): 259-65.
13. Etebary S, Nikseresht S, Sadeghipour HR, Zarrindast MR. Postpartum Depression and Role of Serum Trace Elements. *Iran J Psychiatry*. 2010; 5(2): 40-6.
14. Syah MNH, Thaha AR, Citrakesumasari. Status Zat Gizi Mikro (Besi, Asam Folat dan Seng) dan kerusakan DNA pada anemia ibu hamil di Kecamatan Bontonompo dan Bontonompo Selatan Kabupaten Gowa Tahun 2012. *E_ Journal Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin*. 2013.
15. Kurniati Y. Peran Zink dan Faktor Psikososial Terhadap Kejadian Postpartum Blues. *Tesis*. Makasar: Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, 2017.
16. Linder, MC. *Nutritional Biochemistry and Metabolism and Clinical Application*. USA : Elsevier; 1991.
17. Crawford II. Zink and the Hippocampus: Histology, Neuro-chemistry, Pharmacology and Putatife Functional Relevance. *Neurobiology of the Trace Elements*. 1983; 1963-211.
18. Donaldson JT, St.Pierre JL, Minnich, Barbeau A. Determinant of Na, K, Mg, Cu, Zn and Mn in Rat Brain Regions. *J Biochem*. 1973; 87-92.
19. Paoletti P, Vergnano AM, Barbour B, Casado M. Zink at Glutamatergic Synapses. *Neuroscience*. 2009; 158(1): 126-36.
20. Smart TG, Hosie AM, Miller PS. Zn²⁺ ions : Modulators of Excitatory and Inhibitory Synaptic Activity. *Neuroscientist*. 2004; 10(5): 432-42.
21. Besser L, Chorin E, Sekler I, Silverman WF, Atkin S, Russel J, et al. Synaptically-

- Released Zinc Triggers Metabotropic Signaling via a Zinc Sensing Receptor in the Hippocampus. *J Neurosci*. 2009; 29 (9): 2890-901.
22. Plum LM, Rink L, Haase H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(4): 1342-65.
 23. Huang L, Tepasamordech S. The SLC30 Family of Zinc Transporters-a Review of Current Understanding of Their Biological and Pathophysiological Roles. *Mol Aspects Med*. 2013; 34(2-3): 548-60.
 24. Cousin RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian Zinc Transport, Trafficking and Signals. *J Biol Chem*. 2006; 281(34): 24085-9.
 25. Lichten LA, Cousin RJ. Mammalian Zinc Transporters: Nutritional and Physiologic Regulation. *Annu Rev Nutr*. 2009; 29: 153-76.
 26. Krezel A, Hao Q, Maret W. The Zinc/Thiolate Redox Biochemistry of Metallothionein and the Control of Zinc Ion Fluctuation in Cell Signalling. *Arc Biochem Biophys*. 2007; 463: 188-200.
 27. World Health Organization. Depression. 2010. Diunduh dari: http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/
 28. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Data Prevalensi Depresi di Dunia dan Indonesia. 2004. www.depkes.go.id
 29. Kaplan, Sadock. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry 10th Edition*. Philadelphia : Lippincot Wilkins and Wilkins; 2007. p. 527-78.
 30. Skolnick P. Antidepressants for the New Millennium. *Eur J Pharmacol*. 1999; 375: 31-40.
 31. Li B, Zhao J, Lv J, Tang F, Liu L, Sun Z, et al. Additive Antidepressant-Like Effects of Fasting with Imipramine via Modulation of 5-HT₂ Receptors in The Mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 48: 199-206.
 32. Li B, Suemaru K, Kitamura Y, Cuy R, Gomita Y, Araki H, et al. Strategy to Develop a New Drug for Treatment Resistant Depression-Role of Electroconvulsive Stimul and BDNF. *Yakugaku Zasshi*. 2007; 127(4): 735-42.
 33. Maes M, Fisar Z, Medina M, Scapagnini G, Nowak G, Berk M. New Drug Targets in Depression: Inflammatory, Cell-mediated Immune, Oxidative and Nitrosative Stress, Mitochondrial, Antioxidant and Neuroprogressive Pathways. And New Drug Candidates-Nrf2 Activators and GSK-3 Inhibitors. *Inflammopharmacology*. 2012; 20(3): 127-50.
 34. Quaife CJ, Findley SD, Erickson JC, Froelick GJ, Kelly EJ, Zambrowicz BP, et al. Induction of a New Metallothionein Isoform (MT-IV) occurs during Differentiation of Stratified Squamous Epithelia. *Biochemistry*. 1994; 33(23): 7250-9.
 35. Masters BA, Quaife CJ, Erickson JC, Kelly EJ, Froelick GJ, Zambrowicz BP, et al. Metallothionein III is Expressed in Neurons that Sequester Zinc in Synaptic Vesicles. *J Neurosci*. 1994; 14(10): 5844-57.
 36. Franco JL, Posser T, Brocardo PS, Trevisan R, Uliano-Silva M, Gabilan NH, et al. Involvement of Glutathione, ERK 1/2 Phosphorylation and BDNF Expression in the Antidepressant-like Effect of Zinc in Rats. *Behav Brain Res*. 2008; 188(2): 316-23.
 37. Takeda A, Itoh H, Yamada K, Tamano H, Oku N. Enhancement of Hippocampal Mossy Fiber Activity in Zinc Deficiency and Its Influence on Behavior. *Biometals*. 2008; 21(5): 545-52.
 38. Teng WF, Sun WM, Shi LF, Hou DD, Liu H. Effect of Restraint Stress on Iron, Zinc, Calcium and Magnesium Whole Blood Levels in Mice. *Biol Trace Elem Res*. 2008; 121(3): 243-8.

39. Sowa-Kucma M, Legutko B, Szewczyk B, Novak K, Znojek P, Poleszak E, Papp M, Pilc A Antidepressant-like Activity of Zinc: Further Behavioral and Molecular Evidence.. 2008, *Neural Trasm* (Vienna), pp. 1621-8.
40. Partyka A, Jastrzebska-Wiesek M, Szewczyk B, Stachowicz K, Slawinska A. Anxiolytic-like Activity of Zinc in Rodent Test.. 2011, *Pharmacol Rep*, pp. 1050-5.
41. Nikseresht S, Etebary S, Karimian M, Nabavizadeh F, Zarrindast MR, Sadeghipour HR. Acute Administration of Zn, Mg, and Thiamine Improves Postpartum Depression Conditions in Mice. *Arch Iran Med*. 2012; 15(5): 306-11.
42. Bhalla P, Chadha VD, Dhar R, Dhawan DK. Neuroprotective Effects of Zinc on Antioxidant Defense System in Lithium Treated Rat Brain. *Indian J Exp Biol*. 2007; 45(11): 954-8.
43. Mlyniec K, Trojan E, Slusarczyk J, Glombik K, Basta-Kaim A, Budziszewska B, et al. Immune Malfunction in the GPR39 Zinc Receptor of Knockout Mice: Its Relationship to Depressive Disorder. *J Neuroimmunol*. 2016; 291: 11-7.
44. Manosso LM, Moretti M, Colla AR, Ribeiro CM, Dal-Cim T, Tasca CI, et al. Involvement of Glutamatergic Neurotransmission in the Antidepressant-Like Effect of Zinc In the Chronic Unpredictable Stress Model of Depression. *J Neural Transm*. 2016; 123(3): 339-52.
45. Sawada T, Yokoi K. Effect of Zinc Supplementation on Mood States in Young Women: A Pilot Study. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(3): 331-3.
46. Maes M, D'Haese PC, Scharpe S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe ME. Hypozincemia in Depression. *J Affect Disord*. 1994; 31(2): 135-40.
47. Marcellini F, Giuli C, Papa R, Gagliardi C, Dedoussis G, Herbein G, et al. Zinc Status, Psychological and Nutritional Assessment in Old People Recruited in Five European Countries: Zincage Study. *Biogerontology*. 2006; 7(5-6): 339-45.
48. DiGirolamo AM, Ramirez-Zea M. Role of Zinc in Maternal and Child Mental Health. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(3): 940S-945S.
49. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of Zinc Supplementation on Antidepressant Therapy in Unipolar Depression: A Preliminary Placebo-Controlled Study. *Pol J Pharmacol*. 2003; 55(6): 1143-7.
50. Marcellini F, Giuli C, Papa R, Gagliardi C, Dedoussis G, Monti D, et al. Zinc in Elderly People: Effects of Zinc Supplementation on Psychological Dimensions in Dependence of IL-6-174 Polymorphism: A Zincage Study. *Rejuvenation Res*. 2008; 11(2): 479-83.
51. Marcellini F, Giuli C, Papa R, Malavolta M, Mocchegiani E. Psychosocial Aspects and Zinc Status : Is There a Relationship with Successful Aging. *Rejuvenation Res*. 2006; 9: 333-7.
52. Russo AJ. Analysis of Plasma Zinc and Copper Concentration, and Perceived Symptoms, in Individuals with Depression, Post Zinc and Anti-Oxidant Therapy. *Nutr Metab Insights*. 2011; 4: 19-27.
53. McConville C, Simpson EE, Rae G, Polito A, Andriollo-Sanchez M, Meunier N, et al. Positive and Negative Mood in the Elderly: The ZENITH Study. *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59: S22-5.
54. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zinc and Depression: An Update. *Pharmacol Rep*. 2005; 57(6): 713-8.
55. Wojcik J, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Grabowska M, Marcinek A, Florek E,

- et al. Antepartum/*Postpartum* Depressive Symptoms and Serum Zinc and Magnesium Levels. *Pharmacol Rep.* 2006; 58(4): 571-6.
56. Nowak G, Zawadzka S. Alterations in Serum and Brain Trace Element Levels After Antidepressant Treatment. Part I. Zinc. *Biol Trace Elem Res.* 1999; 67(1): 85-92.
57. Ellsworth-Bowers ER, Corwin EJ. Nutrition and The Psychoneuroimmunology of *Postpartum* Depression. *Nutr Res Rev.* 2012; 25(1): 180-92.
58. Hollander E. Advances in the Treatment of Depression. *CNS Spectr.* 1999; 13.
59. Guyton, Hall. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi ke 11.* Jakarta: EGC; 2007.
60. Pilc A, Chaki S, Nowak G, Witkin JM. Mood Disorder Regulation By Metabotropic Glutamate Receptors. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75(5): 997-1006.
61. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of Glutamatergic Neurotransmission in The Nervous System. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 100(4): 656-64.
62. Mlyniec K. Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13(4): 505-13.
63. Colvin RA, Fontaine CP, Laskowski M, Thomas D. Zn²⁺ Transporters and Zn²⁺ Homeostasis in Neurons. *Eur J Pharmacol.* 2003; 479: 171-85.
64. Nakashima AS, Dyck RH. Zinc and Cortical Plasticity. *Brain Res Rev.* 2009; 59: 347-73.
65. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 Signaling is Stimulated by Zinc Ions but by Obestatin. *Endocrinology.* 2007; 148(1): 13-20.
66. Mlyniec K, Budziszewska B, Reczynski W, Sowa-Kucma M, Nowak G. The Role of the GPR39 Receptor in Zinc Deficient-Animal Model of Depression. *Behav Brain Res.* 2013; 238: 30-5.
67. Daud NA. Pengaruh Pemberian Zink pada Ibu Hamil Kurang Energi Kronik Terhadap Berat Lahir dan Status Gizi Bayi di Kabupaten Takalar. *Disertasi.* Makasar: Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, 2004.
68. Swadfager W, Herrmann N, McIntyre RS, Mazereeuw G, Goldberger K, Cha DS, et al. Potential Roles of Zinc in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(5): 911-29.
69. Roy A, Evers SE, Avison WR, Campbell MK. Higher Zinc Intake Buffers The Impact of Stress on Depressive Symptoms in Pregnancy. *Nutr Res.* 2010; 30(10): 695-705.