

## ARTIKEL PENELITIAN

**Scoping Review: Efektivitas Suplementasi Zinc Sebagai Terapi Adjuvan pada Pasien Anak dengan Pneumonia**Deshiana Az-Zahra Putri Wildani,<sup>1</sup> Riri Risanti,<sup>2</sup> Mirasari Putri<sup>3</sup><sup>1</sup>Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,<sup>2</sup>Bagian Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,<sup>3</sup>Bagian Biokimia, Gizi dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung**Abstrak**

Pneumonia menjadi penyebab kematian anak di dunia terutama usia di bawah lima tahun akibat sistem imun yang masih berkembang dan nutrisi rendah sehingga rentan terkena infeksi. Zinc sebagai mikronutrien berperan dalam sistem imunitas untuk melawan infeksi. Studi ini adalah *scoping review* yang bertujuan mengetahui efektivitas suplementasi zinc sebagai terapi adjuvan bagi kesembuhan anak dengan pneumonia. Artikel diambil dari *PubMed*, *Springer link*, dan *ScienceDirect*. Jumlah artikel 83.594 dari kurun waktu 2010–2021 yang kemudian diskriming (PRISMA) dan dilakukan penilaian kritis (CASP), didapatkan 7 artikel yang dianalisis. Desain penelitian menggunakan *randomized controlled trial*. Intervensi menggunakan suplementasi zinc dan plasebo. Bentuk zinc sulfat paling banyak digunakan dengan pemberian 5–14 hari. Studi paling banyak dilakukan di Asia. Hasilnya 3 artikel menunjukkan pemberian zinc berefek pada penyembuhan gejala dan durasi rawat inap, 4 artikel menunjukkan sebaliknya. Gejala yang sering muncul adalah takipnea dan retraksi dada. Durasi rawat inap berkisar 68,5–165,84 jam. Efektivitas suplementasi zinc menunjukkan zinc berperan dalam sistem imun untuk membatasi respons inflamasi berlebihan sehingga pemulihan gejala lebih cepat dan mempersingkat durasi rawat inap anak dengan pneumonia. Simpulan penelitian, hanya sedikit penelitian yang menunjukkan efek bermanfaat suplementasi zinc terhadap penurunan gejala dan durasi rawat inap anak dengan pneumonia.

**Kata kunci:** Durasi rawat, pneumonia pediatrik, resolusi gejala, terapi adjuvan, zinc**Scoping Review: the Effectivity of Supplementation Zinc as Adjuvant Therapy in Pediatric Patients with Pneumonia****Abstract**

Pneumonia is a leading cause of death in children globally, especially those under five years of age, due to an underdeveloped immune system and low nutrition, making them susceptible to infection. Zinc acts as a micronutrient role in the immune system to fight infection. This study, a scoping review, aims to determine the effectiveness of zinc supplementation as adjuvant therapy for healing children with pneumonia. Data are taken from *PubMed*, *SpringerLink*, and *ScienceDirect*. A total of 83,594 articles from 2010–2021 were carried out through screening (PRISMA) and critical appraisal (CASP), and seven articles were analyzed. The study design used a randomized controlled trial with zinc supplementation and a placebo intervention. The form is zinc sulfate, most commonly used with an administration of 5–14 days. Most studies are conducted in Asia. Three articles showed zinc administration affected symptom relief and duration of hospitalization. Four reports showed the opposite. The most common symptoms are tachypnea and chest retractions. The duration of hospitalization ranged from 68.5–165.84 hours. The effectiveness of supplementation zinc shows that zinc plays a role in the immune system to limit the excessive inflammatory response so that symptom recovery is faster and shortens the duration of hospitalization for children with pneumonia. In conclusion, only three articles showed a beneficial effect of supplementation zinc on reducing symptoms and duration of hospitalization in children with pneumonia.

**Keywords:** Adjuvant therapy, duration of hospitalization, pediatric pneumonia, resolution of symptoms, zinc

Received: 30 Desember 2021; Revised: 24 Jan 2022; Accepted: 24 Jan 2022; Published: 31 Jan 2022

**Korespondensi:** Deshiana Az-Zahra Putri Wildani, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung. Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Provinsi Jawa Barat. *E-mail:* [deshianaa@gmail.com](mailto:deshianaa@gmail.com)

## Pendahuluan

Pneumonia merupakan salah satu penyebab kematian anak di dunia, terutama usia di bawah lima tahun.<sup>1-3</sup> Tahun 2019, pneumonia merenggut 740.140 nyawa anak usia di bawah lima tahun di dunia.<sup>1</sup> Berdasar atas temuan Direktorat Jenderal Kesehatan Masyarakat Kementerian Kesehatan tahun 2020, tercatat 5,05% dari 28.158 kasus kematian pada usia di bawah lima tahun.<sup>4</sup> Penumonia lebih banyak menimpa anak karena sistem imun masih berkembang; saluran napas lebih kecil, lebih tebal, dan lebih vertical; dan refleks pertahanan seperti batuk belum berkembang.<sup>5-8</sup>

Risiko pneumonia didukung oleh faktor nutrisi anak.<sup>9</sup> Nutrisi dibutuhkan dalam mengembangkan, memelihara, dan mengekspresikan respons imun. Salah satu nutrisi yang berperan dalam sistem imun adalah Zinc.<sup>3</sup> Zinc berperan dalam sistem imun bawaan untuk mempertahankan integritas membran *physical anatomical barrier*, membantu memodulasi pelepasan sitokin proinflamasi, mengaktifkan zat terlarut antimikrob dan pembentukan *netrophil extracellular traps* (NET).<sup>3,10</sup> Pada sistem imun adaptif, zinc berperan dalam diferensiasi, perkembangan, maturasi, dan aktivasi sel limfosit T dan B.<sup>3</sup>

Pemberian suplementasi zinc dapat mengurangi risiko terkena pneumonia dan mempersingkat penyembuhan gejala pneumonia pada anak terutama di negara berkembang.<sup>3</sup> Zinc sebagai terapi tambahan untuk pneumonia sudah banyak diteliti,<sup>11,12</sup> namun hasilnya berbeda. Penelitian di Thailand mengungkapkan bahwa anak usia 2-60 bulan dengan pneumonia diberikan 15 mg zinc bis-glycinate per oral selama tujuh hari dapat menyembuhkan gejala pneumonia dan mempersingkat durasi rawat inap secara signifikan.<sup>11</sup> Penelitian di Kokata India, anak dengan pneumonia diberikan zinc asetat per oral 2,5 mL untuk usia sampai 1 tahun atau 5 mL untuk usia >1 tahun, usia 2 bulan-5 tahun tidak mendapat manfaat klinis dari suplementasi zinc.<sup>12</sup> Penelitian di Manado Indonesia, pemberian 20 mg zinc per hari pada anak usia 2 bulan-5 tahun dengan pneumonia dapat mempercepat penyembuhan gejala pneumonia seperti demam, sesak napas dan perbaikan laju napas, namun tidak berefek pada durasi rawat inap.<sup>13</sup> Penelitian di Denpasar Indonesia, anak usia 6-60 bulan dengan pneumonia yang diberikan tablet 20 mg unsur zinc selama 10 hari tidak menunjukkan efek signifikan pada penyembuhan demam, sesak napas, retraksi, dan normalisasi saturasi oksigen serta memperpendek durasi rawat inap.<sup>14</sup>

Berdasar atas kontroversi penelitian tersebut, peneliti melakukan penelitian efektivitas suplementasi zinc sebagai terapi adjuvan pada pasien anak pneumonia dengan metode *scoping review* dari beberapa artikel penelitian.

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* dengan tujuan mengetahui efektivitas suplementasi zinc terhadap pneumonia pada anak. Populasi dan sampel penelitian adalah 83.594 artikel jurnal internasional. Data diperoleh dari *database PubMed, SpringerLink*, dan *ScienceDirect* dengan kata kunci *Zinc AND supplementation AND pneumonia children OR pneumonia pediatric*.

Selanjutnya, artikel *diskrining* sesuai dengan kriteria, meliputi artikel berkaitan dengan judul penelitian dan dipublikasikan di jurnal internasional dari tahun 2010-2021; metode *randomized-controlled trial*; diakses secara penuh (*full-text*); dan berbahasa Inggris.

Setelah tahap *skrining*, dilakukan uji kelayakan dengan penyesuaian kriteria eksklusi, yaitu ketidaksesuaian artikel dengan PICOS: Population (anak usia di bawah 5 tahun dengan diagnosis pneumonia), *Intervention* (suplementasi zinc), *Comparison* (kelompok yang tidak diberikan suplementasi zinc), *Outcome* (gejala dan durasi rawat inap anak), *Study* (*randomized-controlled trial*). Hasil penelitian berasal dari tesis, disertasi, web, atau laporan penelitian; dan artikel duplikasi. Kemudian didapatkan 7 artikel yang sesuai dengan kriteria.

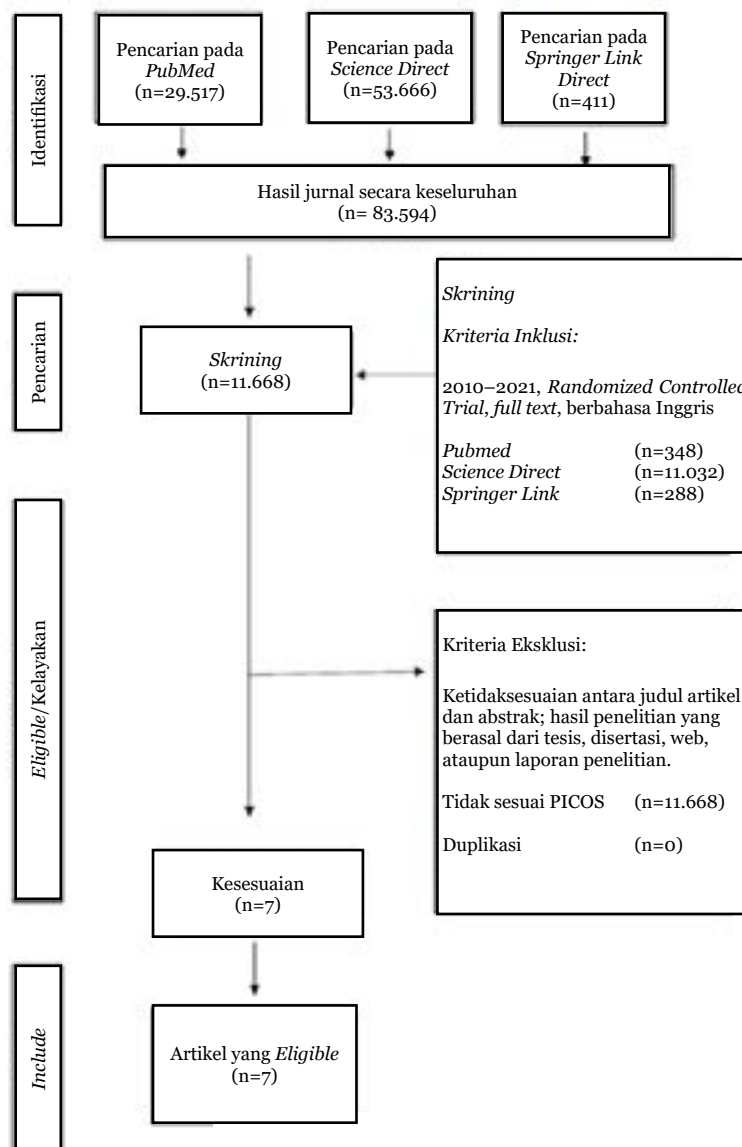
Tahap terakhir dilakukan uji kelayakan dengan telaah kritis menggunakan *checklist CASP* dengan studi *randomized controlled trial*.

## Hasil

Hasil studi literatur dari tujuh artikel, tiga studi dilakukan di Kawasan Asia,<sup>11,18,20</sup> tiga studi di Kawasan Afrika<sup>15-17</sup> dan satu studi di Kawasan Timur Tengah.<sup>19</sup> Keseluruhan populasi dalam studi terdiri dari 1.536 anak. Populasi tertinggi berjumlah 604 anak.<sup>15</sup> Sementara populasi terendah berjumlah 91 anak.<sup>11</sup> Rentang usia anak yang diteliti paling kecil adalah usia 2-35 bulan,<sup>20</sup> sedangkan rentang usia anak paling besar adalah usia 2 bulan hingga 5 tahun.<sup>17-19</sup>

Intervensi diberikan secara per oral pada semua studi dengan bentuk tablet yang paling umum digunakan.<sup>15-18,20</sup> Jangka waktu pemberian intervensi paling pendek, yaitu lima hari,<sup>19</sup> sedangkan paling panjang adalah empat belas hari.<sup>20</sup> Mayoritas intervensi diberikan berupa zinc sulfat<sup>15,16,18-20</sup> dan plasebo bebas zinc. Dosis diberikan berkisar antara 10 mg,<sup>15,17,18,20</sup> 12,5 mg,<sup>16</sup> 15 mg,<sup>11</sup> dan 20 mg.<sup>15,17,18,19,20</sup>

Pada tiga studi tidak dilakukan pengukuran kadar serum zinc.<sup>15,18,19</sup> Empat studi mengukur kadar serum zinc, satu studi memiliki kadar zinc awal normal pada kedua kelompok.<sup>11</sup> Tiga studi memperlihatkan defisiensi zinc awal pada kedua kelompok.<sup>16,17,20</sup>



Gambar 1 Diagram PRISMA

Dalam keseluruhan studi, gejala yang sering muncul adalah takipnea dan retraksi dada. Sementara gejala lain hanya muncul pada beberapa studi seperti nasal flaring,<sup>11,15,16</sup> hipoksemia,<sup>11,15,17,18,20</sup> demam,<sup>11,16–20</sup> grunting,<sup>15</sup> head nodding,<sup>15</sup> sianosis sentral,<sup>15–19</sup> crackles,<sup>16,–20</sup> gejala yang berkaitan dengan status mental (letargi, tidak sadar, kebingungan),<sup>16–20</sup> ketidakmampuan makan dan minum,<sup>16,18–20</sup> batuk<sup>16, 18,19</sup> mengi,<sup>18</sup> dan muntah persisten.<sup>20</sup>

Rerata durasi rawat inap pada kelompok zinc adalah 99,6 jam dan pada kelompok plasebo 108,8 jam. Rentang durasi rawat inap pada kelompok zinc 68,5 jam sampai 165,84 jam sementara pada kelompok plasebo 72 jam hingga 165,84 jam.

Hasil penelitian dari tujuh studi, tiga studi

menunjukkan efek pemberian zinc dapat mempercepat pemulihan gejala penyakit dan durasi rawat inap anak dengan pneumonia.<sup>11,15,19</sup> Sementara empat studi lainnya tidak memperlihatkan efek zinc pada pemulihan gejala penyakit dan durasi rawat inap anak dengan pneumonia.<sup>16–20</sup>

### Pembahasan

Tiga studi memperlihatkan suplementasi zinc dapat mempercepat resolusi gejala penyakit dan durasi rawat inap anak dengan pneumonia.<sup>11,15,19</sup> Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Qasemzadah MJ dkk.<sup>21</sup> dan Laghari G dkk.<sup>22</sup> di Iran dan Pakistan, pemberian zinc masing-masing 5 ml sirup dua kali sehari dan 20 mg/hari dapat

**Tabel 1. Hasil Scoping Review Efektivitas Suplementasi Zinc sebagai Terapi Adjuvan pada Pasien Anak dengan Pneumonia**

Peneliti/ Tahun/ Lokasi	Tujuan dan Jumlah Subjek	Intervensi	Metode Pengukuran	Hasil	Hubungan suplementasi zinc dengan Gejala dan Durasi Rawat Inap
Reksuppaphol L, Reksuppaphol S./ 2019/ Thailand. <sup>11</sup>	Menilai efek suplementasi zinc dalam periode resolusi, durasi rawat inap dan durasi pemulihan gejala pneumonia ( <i>non-severe pneumonia</i> ) pada 91 anak usia 2–60 bulan.	Zinc (bubuk <i>zinc bis-glycinate</i> ) (n=46) atau plasebo (bubuk) (n=45): 15 mg + 30 mL air suling dua kali sehari selama tujuh hari.	– <b>Zinc Serum:</b> diukur dari sampel darah dengan metode spektrometri. – <b>Derajat pneumonia:</b> WHO. – <b>Gejala:</b> takipnea (laju napas), <i>nasal flaring</i> , retraksi dada, hipoksemia (saturasi oksigen), dan demam (suhu aksila). – <b>Resolusi pneumonia:</b> periode dari awal pendaftaran hingga tidak timbul takipnea, retraksi dada, hipoksemia, dan demam selama 12 jam.	• <b>Kadar zinc serum awal:</b> 77,2 dan 74,2 µg/dL pada kelompok zinc dan plasebo (p=0,481).  <b>Gejala:</b> – Periode resolusi pneumonia: 48 dan 72 jam ( <i>zinc</i> vs plasebo; HR: 0,585; p=0,017). – Periode resolusi demam: 24 dan 42 jam ( <i>zinc</i> vs plasebo; HR: 0,482; p=0,002). – Penormalan tingkat saturasi oksigen: 28 dan 48 jam ( <i>zinc</i> vs plasebo; HR: 0,589; p=0,014). – Periode resolusi takipnea: 48 dan 60 jam ( <i>zinc</i> vs plasebo; HR: 0,704; p=0,117). – Resolusi retraksi dada: 48 jam pada kedua kelompok (HR: 0,730; p=0,145).  <b>Periode rawat inap:</b> 96 dan 144 jam ( <i>zinc</i> vs plasebo; HR: 0,539; p=0,008).	Ya
Howie S, Bottomley C, Chimah O, dkk./ 2018/ Gambia. <sup>15</sup>	Evaluasi efikasi zinc untuk mengurangi waktu resolusi gejala dan durasi rawat inap pneumonia berat ( <i>severe pneumonia</i> ) pada 604 anak usia 2–59 bulan.	Zinc sulfat (n=303) atau plasebo (n=301): tablet 10 mg untuk usia <12 bulan dan 20 mg untuk ≥12–59 bulan. Diberikan satu kali sehari sebelum makan pagi selama 7 hari.	– <b>Zinc serum:</b> tidak diukur – <b>Derajat pneumonia berat:</b> WHO – <b>Gejala:</b> tanda utama keparahan hipoksemia, retraksi dinding dada bawah, <i>nasal flaring</i> , <i>grunting</i> , <i>head nodding</i> , retraksi sternal, sianosis sentral, napas cepat (≥50 per menit pada anak 2–11 bulan dan 40 per menit pada anak 12–59 bulan) dan waktu dipulangkan. – <b>Durasi rawat inap:</b> dipulangkan dengan laju napas normal, suhu aksila <37,5°C, dan tidak ada kontraindikasi untuk tidak dipulangkan.	<b>Waktu pemulihan:</b> Retraksi dinding dada bawah dan retraksi sternum lebih lama pada kelompok plasebo dibanding dengan kelompok zinc (24,4 dan 23,0 jam; P = 0,011 dan 18,7 vs 11,0 jam; P=0,006 masing-masing).  <b>Gejala:</b> – <i>Grunting</i> dan sianosis sentral lebih lama pada kelompok zinc daripada kelompok plasebo (5,3 dan 4,9 jam; P=0,448 dan 1,8 dan 1,4 jam; P=0,121). – Rerata waktu resolusi Gejala lain (saturasi oksigen, <i>nasal flaring</i> , <i>head nodding</i> , dan laju napas) yang diukur lebih cepat pada kelompok zinc daripada kelompok plasebo.  <b>Durasi rawat inap</b> Durasi keluar rawat inap lebih cepat pada kelompok zinc daripada plasebo (94,7 dan 95,9 jam; P=0,468).	Ya
Fataki MR, Kisenge RR, Sudfeld CR, dkk./ 2013 / Tanzania. <sup>16</sup>	Menilai efektivitas suplementasi zinc pada durasi rawat inap dan resolusi gejala pneumonia akut pada 95 anak usia 6–36 bulan.	Zinc sulfat monohidrat (n=48) atau plasebo (n=47): 12,5 mg tablet effervescent + air. Diberikan dua kali sehari dari pendaftaran hingga dipulangkan.	– <b>Zinc serum:</b> diukur dari sampel darah dengan metode spektrofotometer. – <b>Derajat Peumonia akut:</b> WHO – <b>Gejala:</b> laju nadi, laju napas, saturasi oksigen, dan suhu aksila.	<b>Zinc serum</b> <b>Awal (rerata):</b> 72,1 µg/dL pada kelompok zinc dan 68 µg/dL pada kelompok plasebo. <b>Awal:</b> Zinc serum <70 µg/dL terdapat pada 24 dan 21 anak pada kelompok zinc dan plasebo	Tidak

			<p>– <b>Durasi rawat inap:</b> dipulangkan dari rumah sakit: afebris (&lt;37,5°C), laju pernapasan normal (&lt;50/menit untuk usia &lt;12 bulan dan &lt;40/menit untuk anak usia 12–36 bulan) dan saturasi oksigen &gt;96% selama 24 jam</p>	<p><b>Penambahan rerata zinc serum per 12 jam rawat inap:</b> 1,98 µg/dL kelompok zinc dan 0,88 µg/dL kelompok plasebo (p=0,29).</p> <p><b>Durasi rerata gejala:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Demam: 30,2 dan 26,9 jam (zinc vs plasebo; IRR untuk pemulihan: 0,78; p: 0,237).</li> <li>– Takipnea: 47,3 dan 32,5 jam (zinc vs plasebo; IRR untuk pemulihan: 0,68; p: 0,071).</li> <li>– <i>Nasal flaring</i>: 39,1 dan 42,8 jam (zinc vs plasebo; IRR untuk pemulihan: 1,00; p: 0,985).</li> <li>– Retraksi dada: 48,7 dan 46,5 jam (zinc vs plasebo; IRR untuk pemulihan: 0,75; p: 0,176).</li> </ul> <p><b>Durasi rata-rata rawat inap:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 74,2 dan 68,5 jam (zinc vs plasebo; IRR untuk pemulihan: 0,69; p: 0,09).</li> </ul>	
Srinivasan MG, Ndeezi G, Mboijana CK, Kiguli S, dkk./ 2012 / Uganda. <sup>17</sup>	Menilai efektivitas suplementasi zinc pada durasi rawat inap dan resolusi gejala pneumonia berat ( <i>severe pneumonia</i> ) pada 352 anak usia 6–59 bulan.	Zinc glukonat (n=176) atau plasebo (n=176): tablet 10 mg untuk usia <12 bulan dan ≥12 bulan menerima 20 mg. Diberikan satu hari sekali selama tujuh hari.	<p>– <b>Zinc serum:</b> diukur dari darah dengan uji <i>zinc Quantichrom</i>.</p> <p>– <b>Derajat pneumonia berat:</b> WHO</p> <p>– <b>Gejala:</b> takipnea, hipoksemia, demam, retraksi dada, temuan auskultasi, sianosis, dan status mental</p>	<p><b>Zinc serum</b> (µmol/L) awal: 4,4 (zinc) dan 4,8 (plasebo).</p> <p><b>Gejala</b></p> <p>Waktu rerata untuk normalisasi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Laju pernapasan: 96 dan 86 jam (zinc vs plasebo; P: 0,306).</li> <li>– Suhu: 18 jam pada kedua kelompok (P: 0,897).</li> <li>– Saturasi oksigen: 24 dan 18 jam (zinc vs plasebo; P: 0,823).</li> </ul> <p><b>Durasi rawat inap</b> adalah 6,91 hari pada kedua kelompok (95% CI 6,85–6,97).</p>	Tidak
Shah GS, dkk./ 2012/ Dharan, Nepal. <sup>18</sup>	Evaluasi suplementasi zinc pada penurunan durasi pneumonia ( <i>non-severe pneumonia</i> ) dan pneumonia berat ( <i>severe pneumonia</i> ) pada 117 anak usia 2 bulan – 5 tahun.	Zinc sulfat (n=64) atau plasebo (n=53): tablet 20 mg dan hari selanjutnya 10 mg. Diberikan dua kali sehari selama tujuh hari.	<p>– <b>Zinc serum:</b> tidak diukur</p> <p>– <b>Derajat pneumonia:</b> WHO/IMCI</p> <p>– <b>Gejala:</b> takipnea, hipoksemia, demam, batuk, krepitasi, mengi, retraksi dada, sianosis, tidak mampu makan, dan letargi/tidak sadar</p>	<p><b>Gejala</b></p> <p>Jumlah kasus tanda dan gejala kelompok studi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Laju pernapasan rata-rata: 64 dan 63 (<i>zinc</i> vs plasebo; p=0,753).</li> <li>– Tarikan dada ke dalam: 64% dan 53% (<i>zinc</i> vs plasebo).</li> <li>– Stridor: 6% dan 3% (<i>zinc</i> vs plasebo; p=0,453).</li> <li>– Sianosis: 17% dan 9% (<i>zinc</i> vs plasebo; p= 0,215).</li> <li>– <i>Nasal flaring</i>: 22% dan 25% (<i>zinc</i> vs plasebo; p= 0,160).</li> <li>– Mengi: 43% dan 40% (<i>zinc</i> vs plasebo; p=0,326).</li> <li>– Demam: 64% (<i>zinc</i>) dan 53% (plasebo).</li> </ul> <p><b>Durasi rawat inap:</b> 73,5 dan 72 jam (<i>zinc</i> vs plasebo; p=0,193).</p>	Tidak
Valavi E, Hakimzadeh M, Shamsizadeh A, dkk./ 2010/ Iran. <sup>19</sup>	Menilai efek suplementasi zinc pada resolusi gejala dan durasi rawat inap anak dengan pneumonia berat ( <i>severe pneumonia</i> ) pada 128 anak usia 3–60 bulan.	Zinc sulfat (n=61) atau plasebo (n=62) : sirup 2 mg/kg/hari (maksimum 20 mg) dalam dua dosis terbagi selama lima hari.	<p>– <b>Pengukuran zinc:</b> tidak diukur</p> <p>– <b>Derajat pneumonia berat:</b> WHO</p> <p>– <b>Gejala:</b> takipnea, hipoksemia, demam, batuk, retraksi dada dan tanda bahaya.</p>	<p><b>Waktu Penyelesaian Gejala:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Laju napas abnormal: 32,87 dan 37,37 jam (<i>zinc</i> vs. plasebo; p: 0,001).</li> <li>– Demam: 23,29 dan 26,6 jam (<i>zinc</i> vs. plasebo; p: 0,024).</li> <li>– Semua gejala: 42,26 dan 47,52 jam (<i>zinc</i> vs. plasebo; p: &lt;0,001).</li> </ul>	

Valentiner-Branth P, Shrestha PS, Chandyo RK, dkk./ 2010/ Bhaktapur, Nepal. <sup>20</sup>	Mengukur efek suplementasi zinc terhadap waktu rawat inap dan waktu pemulihan pada anak dengan pneumonia berat ( <i>severe pneumonia</i> ) pada 149 anak usia 2–35 bulan.	Zinc sulfat atau plasebo: tablet 10 mg untuk usia 2–11 bulan dan 20 mg untuk usia ≥12 bulan. Diberikan setiap hari selama 14 hari.	– Durasi rawat inap: dilihat saat dipulangkan ketika anak dapat makan, laju pernapasan normal, tidak demam, dan tidak takipnea – <b>Pengukuran zinc:</b> diukur dari konsentrasi plasma dengan metode spektrometri – <b>Derajat pneumonia berat (severe):</b> WHO – <b>Gejala:</b> takipnea, retraksi dada, tanda bahaya, demam, hipoksemia, dan temuan auskultasi. – <b>Waktu pemulihan:</b> periode 24 jam pertama tanpa LCI, tanpa <i>nasal flaring</i> , dan tanpa <i>grunting</i> .	<b>Durasi rawat inap:</b> 126,74 dan 137,74 jam ( <i>zinc</i> vs. plasebo; p: <0,001). <b>Zinc serum (μmol/L) awal (mean):</b> Pneumonia berat: Usia 2–11 bulan: 8,1 ( <i>zinc</i> ) dan 8,9 (plasebo). Usia ≥12 bulan: 13 ( <i>zinc</i> ) dan 7,9 (plasebo). <b>Pertambahan zinc serum setelah studi:</b> 5,9 μmol/L pada kelompok <i>zinc</i> dan 0,5 pada kelompok plasebo. <b>Gejala Pneumonia Berat</b> Waktu rerata untuk pulih: usia 2–11 bulan yaitu 2 hari dan usia ≥12 bulan yaitu 1 hari pada kedua kelompok (HR: 1,1; 95% CI: 0,77–1,5). <b>Waktu rawat inap:</b> 3 hari pada kedua kelompok (HR: 1,1; 95% CI: 0,77–1,5).	Tidak
---	---	--	--	--	-------

mempercepat penyembuhan gejala dan mempercepat durasi rawat inap. Hal ini terjadi akibat *zinc* dalam sistem imun berperan mempertahankan integritas epitel pernapasan; modulasi pengeluaran sitokin; meningkatkan perkembangan, aktivasi, dan respons sel imun seperti sel *natural killer*, neutrofil, dan sel T; dan sebagai antioksidan untuk menurunkan toksisitas *reactive oxygen species*. Mekanisme di atas bertujuan eliminasi patogen dan membatasi respons inflamasi yang berlebihan.<sup>3,10,23–25</sup>

Dosis yang diberikan berkisar 10–20 mg menunjukkan suplementasi *zinc* yang diberikan melebihi rekomendasi asupan *zinc* harian dilihat dari rekomendasi asupan *zinc* untuk usia 0–6 bulan yaitu 2 mg, usia 7–12 bulan yaitu 3 mg, usia 1–3 tahun yaitu 3 mg, dan 4–8 tahun yaitu 5 mg.<sup>26</sup>

Empat studi lainnya tidak menunjukkan pemberian suplementasi *zinc* dapat mempercepat pemulihan gejala pneumonia dan durasi rawat inap pada kelompok *zinc*.<sup>16–18,20</sup> Hasil penelitian tersebut serupa dengan studi Rao dkk.<sup>27</sup> di India yang memberikan *zinc* 20 mg tablet pada anak dengan pneumonia dan defisiensi *zinc*.

Hal ini dapat diakibatkan oleh kadar *zinc plasma* awal rendah pada tiga studi dan anak dengan defisiensi *zinc* lebih sering terjadi di negara berkembang.<sup>16,17,20,28</sup> Anak dengan defisiensi *zinc* menunjukkan waktu resolusi gejala yang lebih lambat karena kadar *zinc* rendah dapat meningkatkan risiko infeksi; mengganggu integritas *epithelial barrier*; menurunkan imunoglobulin A sekretorik; memengaruhi sistem imun seperti perkembangan timus dan organ limfoid menjadi buruk; menurunkan

jumlah sel limfosit; mengganggu aktivasi sel T; menurunkan produksi sitokin; dan fungsi fagositosis terganggu. Hal ini menyebabkan respons inflamasi sebagai pertahanan tubuh untuk mengeluarkan patogen tidak terjadi.<sup>29,30</sup>

Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Fataki dkk.<sup>16</sup> menunjukkan sampel yang kecil, yaitu 95 anak sehingga penelitian dihentikan lebih awal mengakibatkan penelitiannya tidak memiliki kekuatan statistik untuk mendeteksi efek yang signifikan pada kelompok *zinc*.

Penelitian yang dilakukan oleh Srinivasan dkk.<sup>17</sup> hanya menindaklanjuti selama 7 hari yang kemungkinan sebagian besar anak menderita pneumonia dalam jangka waktu yang lebih lama sehingga mengurangi kekuatan untuk mendeteksi perbedaan dalam durasi rawat inap. Selain itu, terdapat 4,5% kasus kematian sebelum anak mencapai normalisasi gejala, demikian juga anak yang mangkir sehingga menimbulkan bias.<sup>17</sup> Terdapat 80% anak pada kelompok *zinc* pada studi ini diberikan ASI eksklusif karena ASI memiliki kandungan seperti karbohidrat, protein, lemak, karnitin, vitamin K, A, D, E sehingga sistem imun anak meningkat dan menurunkan risiko terkena penyakit infeksi sehingga tidak ditemukan manfaat pemberian *zinc*.<sup>17,31,32</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Gauri dkk.<sup>18</sup> menggunakan 20–30% *zinc sulfate* memiliki karakteristik bioavailabilitas mengakibatkan sedikit jumlah *zinc* yang diabsorpsi. Penelitian ini tidak mengukur kadar *zinc plasma* awal dan akhir penelitian sehingga tidak dapat memperlihatkan anak yang memiliki kadar *zinc* normal atau kurang. Selain itu,

kasus malnutrisi berat dieksklusi, sering disertai dengan defisiensi *zinc* maka kemungkinan populasi penelitian ini tidak mengalami kadar *zinc* rendah dan manfaat pemberian *zinc* tidak ditemukan.<sup>18,33</sup>

Pemberian *zinc* pada studi Valentiner-Branth dkk.<sup>20</sup> tidak berefek untuk mempercepat penyembuhan gejala dan mempersingkat durasi rawat inap anak. Hal ini dipengaruhi oleh kadar *C-reactive protein* (CRP) <40% yang menandakan infeksi pneumonia diakibatkan oleh virus. Menurut Coles dkk.<sup>35</sup>, Bose dkk.<sup>34</sup>, dan Mahalanabis dkk.<sup>36</sup> pneumonia akibat virus, yang ditandai dengan kadar CRP <40%, memperlihatkan efek pemberian *zinc* tidak berpengaruh mempercepat penyembuhan gejala dan mempercepat durasi rawat inap.<sup>14,20</sup> Efek pemberian *zinc* tidak berefek pada penyembuhan gejala dan mempersingkat durasi rawat inap anak dengan pneumonia akibat anak yang diteliti diberikan 20–30% *zinc sulfate* dengan karakteristik bioavailabilitas sehingga jumlah *zinc* yang diabsorpsi sedikit.<sup>20,33</sup>

## Simpulan

Berdasar atas hasil studi dari tujuh artikel tersebut dapat disimpulkan bahwa tiga artikel mengungkapkan bahwa pemberian suplementasi *zinc* memiliki peran terhadap perbaikan gejala penyakit terutama takipnea dan retraksi dada dan mempersingkat durasi rawat inap berkisar antara 68,5 sampai 165,84 jam. Empat artikel lainnya tidak berefek terhadap gejala dan durasi rawat inap.

## Conflict of Interest

Peneliti tidak memiliki konflik kepentingan.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Pneumonia. 2019 Aug 2 [diunduh 30 Januari 2021]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
2. Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric pneumonia. the Pediatric Lung [Internet]. 2020 Nov 21 [diunduh 31 Januari 2021]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536940>.
3. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* [Internet]. 2018 Oct 17 [diunduh 31 Januari 2021];10. Tersedia dari: [/pmc/articles/PMC6212925/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC6212925/?report=abstract).
4. Kemenkes Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2021.
5. Astuti D, Candra A, Fitranti DY. Pengaruh suplementasi zat besi dan seng terhadap frekuensi ISPA pada anak usia 2–5 tahun. *Media Gizi Mikro Indones*. 2019;10(2):77–90.
6. Alfonzo MJ, Bechtel K, Babineau S. Evidence-based emergency management of the pediatric airway. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2013;10(1):1–25.
7. hong B, Sun SL, Du JT, Deng D, Liu F, Liu YF, dkk. Risk factors for lower respiratory tract infection in children with tracheobronchial foreign body aspiration. *Med (United States)* [Internet]. 2019 Jan 20 [diunduh 25 Februari 2021];98(10). Tersedia dari: <https://pmc/articles/PMC6417600>.
8. Hong B, Sun SL, Du JT, Deng D, Liu F, Liu YF, dkk. Risk factors for lower respiratory tract infection in children with tracheobronchial foreign body aspiration. *Med (United States)* [Internet]. 2019 Jan 20 [diunduh 25 Februari 2021];98(10). Tersedia dari: <https://pmc/articles/PMC6417600>.
9. Fonseca Lima EJ da, Mello MJG, Albuquerque M de FPM de, Lopes MIL, Serra GHC, Lima DEP, dkk. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016 Sep 22 [diunduh 31 Januari 2021];16(1). Tersedia dari: [/pmc/articles/PMC5034455/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC5034455/?report=abstract).
10. Yaqoob CP, Calder PC, penyunting. Diet, immunity and inflammation. United Kingdom: Woodhead Publishing Limited; 2013.
11. Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S. Efficacy of adjunctive zinc in improving the treatment outcomes in hospitalized children with pneumonia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2020 Aug 1 [diunduh 31 Januari 2021];66(4):419–27. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821466>.
12. Ganguly A, Chakraborty S, Datta K, Hazra A, Datta S, Chakraborty J. A randomized controlled trial of oral zinc in acute pneumonia in children aged between 2 months to 5 years. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2011 Sep [diunduh 31 Januari 2021];78(9):1085–90. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660397>.
13. Wahani AMI. Efektivitas suplemen zink pada pneumonia anak. *Sari Pediatr*. 2016;13(5):357.
14. Sidiartha IGL, Suandi IKG, Subanada IB. Efikasi suplementasi zinc sebagai terapi tambahan pasien pneumonia usia 6–60 bulan. *J Ilm Kedokt*. 2012;43(1):9–14.
15. Howie S, Bottomley C, Chimah O, Ideh R, Ebruke

- B, Okomo U, dkk. Zinc as an adjunct therapy in the management of severe pneumonia among Gambian children: Randomized controlled trial. *J Glob Health* [Internet]. 2018 [diunduh 27 Mei 2021];8(1). Tersedia dari: <https://sci-hub.do/10.7189/jogh.08.010418>.
16. Fataki MR, Kisenge RR, Sudfeld CR, Aboud S, Okuma J, Mehta S, dkk. Effect of zinc supplementation on duration of hospitalization in tanzanian children presenting with acute pneumonia. *J Trop Pediatr*. 2014;60(2):104–11.
  17. Srinivasan MG, Ndeez G, Mboijana CK, Kiguli S, Bimenya GS, Nankabirwa V, dkk. Zinc adjunct therapy reduces case fatality in severe childhood pneumonia: a randomized double blind placebo-controlled trial. *BMC Med* 2012 101 [Internet]. 2012 Feb 8 [diunduh 31 Agustus 2021];10(1):1–10. Tersedia dari: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1741-7015-10-14>.
  18. Gauri SS, Ashok KD, Dheeraj S, Om PM. Role of zinc in severe pneumonia: a randomized double blind placebo controlled study. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2012 [diunduh 30 Agustus 2021];38(1). Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22856593>.
  19. Ehsan V, Mehran H, Ahmad S, Majid A, Arash A. The efficacy of zinc supplementation on outcome of children with severe pneumonia. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2011 Sep [diunduh 30 Agustus 2021];78(9):1079–84. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660402>.
  20. Palle V-B, Prakash SS, Ram KC, Maria M, Sudha B, Nita B, dkk. A randomized controlled trial of the effect of zinc as adjuvant therapy in children 2-35 mo of age with severe or nonsevere pneumonia in Bhaktapur, Nepal. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Jun 1 [diunduh 30 Agustus 2021];91(6):1667–74. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20375190>.
  21. Qasemzadeh MJ, Fathi M, Tashvighi M, Gharehbeglou M, Yadollah-Damavandi S, Parsa Y, dkk. The effect of adjuvant zinc therapy on recovery from pneumonia in hospitalized children: a double-blind randomized controlled trial. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:1–4.
  22. Laghari GS, Hussain Z, Taimur M, Jamil N. Therapeutic role of zinc supplementation in children hospitalized with pneumonia. *Cureus* [Internet]. 2019 Apr 16 [diunduh 27 Oktober 2021];11(4). Tersedia dari: <https://www.cureus.com/articles/18620-therapeutic-role-of-zinc-supplementation-in-children-hospitalized-with-pneumonia>.
  23. Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, Talmadge King Jr. T, Schraufnagel D, dkk. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory medicine*. Edisi ke- 5. Philadelphia: Elsevier; 2010.
  24. Ramya CM. Bacterial pneumonia. *Res J Pharm Technol* [Internet]. 2014 Nov 21 [diunduh 5 Februari 2021];7(8):942–5. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321>.
  25. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, dkk. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for CoviD'19 (review). *Int J Mol Med* [Internet]. 2020 April 13 [Diunduh 5 Februari 2021];46:17–26. Tersedia dari: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4575/abstract>.
  26. Zinc - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [diunduh 26 Oktober 2021]. Tersedia dari: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional>.
  27. Visweswara Rao K, Suresh Babu P, Acharya A. A prospective study of effect of zinc as adjuvant therapy in acute pneumonia in children under 5 year of age. *Int J Med Paediatric and Oncol*. 2019;28(4):142–7.
  28. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, dkk. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 [diunduh 3 Desember 2021];11(Suppl 3):S23. Tersedia dari: [/pmc/articles/PMC3231897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3231897).
  29. Shetty PS. *Nutrition, immunity, and infection*. United Kingdom: CABI; 2010.
  30. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, dkk. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204–18.
  31. Maysyaroh, Tanuwidjaya S, Suryani YD. Hubungan pemberian ASI eksklusif dengan kejadian pneumonia pada balita rawat inap RSUD Al-Ihsan Bandung periode bulan Maret-April tahun 2015. *Pros Pendidik Dr* [diunduh 1 desember 2021]. 2015;943–7. Tersedia dari: [karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/view/1507](http://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/view/1507).
  32. Nasution M, Hakimi M, Hartini NS. Asupan seng yang rendah sebagai faktor risiko keparahan pneumonia pada anak usia 12–59 bulan. *Gizi Indones*. 2017;40(1):35.
  33. Zinc sulfate: indication, dosage, side effect, precaution | MIMS Indonesia [Internet]. [diunduh 1 Desember 2021]. Tersedia dari:



- [https://www.mims.com/indonesia/drug/info/zinc\\_sulfate?mtype=generic](https://www.mims.com/indonesia/drug/info/zinc_sulfate?mtype=generic).
34. Bose A, Coles CL, Gunavathi, John H, Moses P, Raghupathy P, dkk. Efficacy of zinc in the treatment of severe pneumonia in hospitalized children <2 y old. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1089–96.
  35. Coles CL, Bose A, Moses PD, Mathew L, Agarwal I, Mammen T, dkk. Infectious etiology modifies the treatment effect of zinc in severe pneumonia. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):397–403.
  36. Mahalanabis D, Chowdhury A, Jana S, Bhattacharya MK, Wahed MA, et al. Zinc supplementation as adjunct therapy in children with measles accompanied by pneumonia: A double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3 PG-604–607):604–7.