

Suplementasi Zinc dalam Penyembuhan Gejala Pneumonia pada Anak

Deshiana Az-Zahra Putri Wildani*, Riri Risanti, Mirasari Putri

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*deshianaa@gmail.com, putrimirasari@gmail.com, risantiriri@gmail.com

Abstract. The high death cases of children aged under five years in the world caused by pneumonia. Children are vulnerable to infection due to developing immunity and low nutritional intake. Micronutrients such as zinc play a role in the development of the immune system against infectious diseases. Scoping review, as the study used aims to determine the provision of zinc supplementation as adjuvant therapy in healing symptoms of pneumonia in children. Scoping review, as the study used aims to determine the provision of zinc supplementation as adjuvant therapy in healing symptoms of pneumonia in children. The articles were searched through the database, then screened, followed by a critical assessment. Seven of the 83,594 articles between the years 2010-2021 were analyzed. The results of the analysis showed three articles proved that zinc administration could fight pneumonia by increasing the body's defense system and limiting the excessive inflammatory response so as to accelerate the healing duration of pneumonia symptoms in children, while other articles did not show the effect of zinc on pneumonia symptoms. The conclusion is that only three of the seven articles show the benefits of zinc supplementation by accelerating the duration of healing of pneumonia symptoms in children.

Keywords: *Adjuvant Therapy, Pediatric Pneumonia, Resolution of Symptoms, Zinc.*

Abstrak. Tingginya kasus kematian anak usia di bawah lima tahun di dunia disebabkan oleh pneumonia. Anak rentan terhadap infeksi akibat imunitas masih berkembang serta asupan nutrisi rendah. Mikronutrien seperti zinc berperan dalam perkembangan sistem imun untuk melawan penyakit infeksi. Scoping review, sebagai studi yang digunakan bertujuan mengetahui pemberian suplementasi zinc sebagai terapi adjuvant dalam penyembuhan gejala pneumonia pada anak. Dilakukan pencarian artikel melalui database, lalu diskriminasi, selanjutnya dilakukan penilaian kritis. Didapatkan tujuh dari 83.594 artikel antara tahun 2010-2021 yang akan dianalisis. Hasil analisis menunjukan tiga artikel memperlihatkan pemberian zinc dapat melawan pneumonia dengan meningkatkan sistem pertahanan tubuh dan membatasi respon inflamasi berlebih sehingga dapat mempercepat durasi penyembuhan gejala pneumonia anak, sementara artikel lain tidak memperlihatkan efek zinc terhadap gejala pneumonia. Simpulan yang didapat adalah hanya tiga dari tujuh artikel yang menunjukkan manfaat pemberian suplementasi zinc dengan mempercepat durasi penyembuhan gejala pneumonia anak.

Kata Kunci: *Pneumonia Pediatrik, Resolusi Gejala, Terapi Adjuvant, Zinc.*

A. Pendahuluan

Pneumonia merupakan bentuk infeksi saluran pernapasan akut yang dapat merenggut nyawa anak di bawah usia lima tahun (balita) yang terjadi di dunia. Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, secara global pneumonia menyebabkan 740.140 anak usia di bawah lima tahun meninggal dunia. Menurut Direktorat Jenderal Kesehatan Masyarakat Kementerian Kesehatan, kasus kematian akibat pneumonia pada usia balita (12-59 bulan) pada tahun 2020 yaitu 5,05% dari 28.158 anak.

Data di atas menunjukkan anak lebih rentan mengalami pneumonia akibat saluran napas berdiameter kecil, lebih tebal, dan lebih vertikal daripada dewasa serta sistem pertahanan saluran pernapasan yang belum berkembang. Faktor risiko seperti nutrisi anak dapat mendukung terjadinya pneumonia jika nutrisinya buruk karena nutrisi berperan dalam perkembangan, pemeliharaan, dan pengepresian sistem imun.

Nutrisi seperti *zinc* berperan dalam sistem imun yaitu pada sistem imun bawaan berfungsi untuk mempertahankan integritas membran *physical anatomical barrier* agar tetap utuh dan fungsional, membantu memodulasi pengeluaran sitokin proinflamasi, mengaktifkan zat antimikroba dan membentuk *Neutrophil Extracellular Traps (NET)*. Sementara di sistem imun adaptif, *zinc* ikut serta dalam pembentukan, pengembangan, maturase dan aktivasi sel limfosit T dan B. Selain itu, *zinc* berperan pula sebagai antioksidan plasma terhadap *Reactive Oxidative Stress (ROS)* saat terjadi respon inflamasi dan menjaga integritas membran. Sehingga pemberian *zinc* dapat mempersingkat durasi penyembuhan gejala pneumonia pada anak terutama di negara berkembang.

Penelitian mengenai efek suplementasi *zinc* pada pneumonia anak sudah banyak diteliti, namun hasilnya bertolak belakang. Anak balita di Thailand yang diberikan dua kali sehari 15 mg *zinc* secara oral dengan rentang tujuh hari dapat mempersingkat durasi gejala pneumonia pada anak. Namun berbanding terbalik dengan penelitian di Kolkata India yang diberikan *zinc* 2,5-5 ml *zinc* secara oral. Di Indonesia, anak balita di Manado diberikan 20 mg *zinc* dapat mempersingkat penyembuhan gejala pneumonia secara signifikan. Namun pemberian *zinc* 20 mg di Denpasar Indonesia tidak menunjukkan hasil signifikan.

Melihat hasil di atas, peneliti melakukan penelitian mengenai efek pemberian suplementasi *zinc* terhadap waktu penyembuhan gejala pneumonia.

B. Metodologi Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini berupa *scoping review* bertujuan mengetahui pemberian suplementasi *zinc* sebagai terapi adjuvant dalam penyembuhan gejala pneumonia pada anak.

Penelitian dimulai dengan mengumpulkan artikel dari database *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *SpringerLink* sesuai dengan kata kunci “*Zinc AND supplementation AND pneumonia children OR pneumonia pediatric*” dalam rentang 2010-2021 dan didapatkan 83.594 artikel dari jurnal internasional. Data yang diperoleh kemudian diskrining sesuai kriteria penelitian, yaitu artikel dapat diakses secara penuh, dan menggunakan Bahasa Inggris. Selanjutnya dilakukan uji kelayakan dengan telaah kritis mengikuti kriteria PICOS yaitu *Population* (anak usia di bawah 5 tahun dengan diagnosis pneumonia), *Intervention* (suplementasi *zinc*), *Comparison* (kelompok yang tidak diberikan suplementasi *zinc*), *Outcome* (gejala pneumonia), *Study (randomized-controlled trial)*. Data yang dianalisis tidak diambil dari web, tesis, disertasi, laporan penelitian, ataupun artikel duplikasi. Pada akhirnya terdapat tujuh artikel sesuai yang akan dianalisis.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Data Penelitian Suplementasi Zinc dalam Penyembuhan Gejala Pneumonia pada Anak

Peneliti/ Tahun/ Lokasi	Tujuan dan Jumlah Subjek	Intervensi	Metode Pengukuran	Hasil	Hubungan suplementasi zinc dengan gejala pneumonia pada anak
Rerksuppapho l L, Rerksuppapho l S./ 2019/ Thailand.	Menilai efektivitas suplementasi zinc dalam durasi pemulihan gejala pneumonia pada 91 anak dengan usia 2- 60 bulan.	zinc (bubuk zinc bis- glycinate) (n=46) atau plasebo (bubuk) (n=45): 15 mg + 30 ml air suling dua kali sehari selama tujuh hari.	• Serum zinc: metode spektrometri dari sampel darah • Derajat pneumonia: WHO • Gejala: takipnea (laju napas), <i>nasal flaring</i>, retraksi dada, hipoksemia, dan demam. • Resolusi pneumonia: Periode dari awal pendaftaran hingga tidak timbul takipnea, retraksi dada, hipoksemia, dan demam selama 12 jam.	• Kadar serum zinc awal: 77.2 dan 74.2 µg/dL pada kelompok zinc dan plasebo (p=0.481). • Gejala: • Periode resolusi pneumonia: 48 dan 72 jam (zinc vs plasebo; HR: 0.585; p=0.017). • Periode resolusi demam: 24 dan 42 jam (zinc vs plasebo; HR: 0.482; p=0.002). • Penormalan tingkat saturasi oksigen: 28 dan 48 jam (zinc vs plasebo; HR: 0.589; p=0.014). • Periode resolusi takipnea: 48 dan 60 jam (zinc vs plasebo; HR: 0.704; p=0.117). • Resolusi retraksi dada: 48 jam	Ya

Howie S, Bottomley C, Chimah O, et al./ 2018/ Gambia.	Evaluasi efikasi suplementasi <i>zinc</i> dalam mempersingkat durasi resolusi gejala pneumonia berat (<i>severe pneumonia</i>) pada 604 anak dengan usia 2-59 bulan.	<i>zinc</i> 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 selama 7 hari	• Serum <i>zinc</i>: tidak diukur • Derajat pneumonia berat: WHO • Gejala: 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).	pada kedua kelompok (HR: 0.730; p=0.145). Gejala: • Retraksi dinding dada lebih lama pada kelompok plasebo dibandingkan dengan kelompok <i>zinc</i> (24,4 dan 23,0 jam; P = 0,011 dan 18,7 vs 11,0 jam; P=0,006 masing-masing). • <i>Grunting</i> dan sianosis sentral lebih lama pada kelompok <i>zinc</i> daripada kelompok plasebo (5.3 dan 4.9 jam; P=0.448 dan 1,8 dan 1.4 jam; P=0.121). • Rata-rata waktu resolusi Gejala lain (saturasi oksigen, <i>nasal flaring</i>, <i>head nodding</i>, dan laju napas) yang diukur lebih cepat pada kelompok <i>zinc</i> daripada kelompok plasebo.	Ya
Fataki MR, Kisenge RR, Sudfeld CR, et	Menilai efek suplementasi <i>zinc</i> terhadap	<i>zinc</i> sulfat monohidrat (n=48) atau	• Serum <i>zinc</i>: metode spektrofotomete	Serum <i>zinc</i> Awal (rata-rata): 72.1	Tidak

al./ 2013 /
Tanzania.

resolusi waktu
gejala
pneumonia
akut pada 95
anak usia 6-36
bulan.

plasebo
(n=47):
12.5 mg
tablet
efferverscen
t + air.
Diberikan
dua kali
sehari dari
pendaftaran
hingga
dipulangkan
.

r melalui
sampel darah

- **Derajat
Peumonia
akut:** WHO
- **Gejala:** laju
nadi, laju
napas, saturasi
oksigen, dan
suhu aksila.
-

µg/dl pada
kelompok *zinc*
dan 68 µg/dl
pada kelompok
plasebo.

Durasi rata- rata gejala:

- Demam:
30.2 dan
26.9 jam
(*zinc* vs
plasebo; IRR
untuk
pemulihan:
0.78; p:
0.237).
- Takipnea:
47.3 dan
32.5 jam
(*zinc* vs
plasebo; IRR
untuk
pemulihan:
0.68; p:
0.071).
- *Nasal
flaring:* 39.1
dan 42.8 jam
(*zinc* vs
plasebo; IRR
untuk
pemulihan:
1.00; p:
0.985).
- Retraksi
dada: 48.7
dan 46.5 jam
(*zinc* vs
plasebo; IRR
untuk
pemulihan:
0.75; p:
0.176).

Srinivasan
MG, Ndeezi
G, Mboijana
CK, Kiguli S,
et al./ 2012 /
Uganda.

Menilai
efektivitas
suplementasi
zinc pada
resolusi gejala
pneumonia
berat (*severe
pneumonia*)
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

- **Serum *zinc*:**
diukur dari
darah dengan
uji *zinc*
Quantichrom.
- **Derajat
pneumonia
berat:** WHO
- **Gejala:**
takipnea,
hipoksemia,
demam,
retraksi dada,

Serum *zinc*
(µmol/L) awal:
4.4 (*zinc*) dan
4.8 (plasebo).

Gejala

Waktu rata-rata
untuk
normalisasi

- Laju
pernapasan:
96 dan 86

Tidak

		satu hari sekali selama tujuh hari	temuan auskultasi, sianosis, dan status mental.	jam (<i>zinc</i> vs plasebo; P: 0.306). • Suhu: 18 jam pada kedua kelompok (P: 0.897). • Saturasi oksigen: 24 dan 18 jam (<i>zinc</i> vs plasebo; P: 0.823).	
Shah GS, et al./ 2012/ Dharan, Nepal	Evaluasi suplementasi <i>zinc</i> pada penurunan durasi gejala pneumonia (<i>non-severe pneumonia</i>) dan pneumonia berat (<i>severe pneumonia</i>) pada 117 anak usia 2 bulan – 5 tahun.	<i>zinc</i> sulfat (n=64) atau plasebo (n=53): tablet hari pertama 20 mg dan hari selanjutnya 10 mg. Diberikan dua kali sehari selama tujuh hari.	• Serum <i>zinc</i>: tidak diukur • Derajat pneumonia: WHO/IMCI • Gejala: takipnea, hipoksemia, demam, batuk, krepitasi, mengi, retraksi dada, sianosis, tidak mampu makan, dan letragi/tidak sadar.	Gejala Jumlah Kasus Tanda dan Gejala kelompok studi • Laju pernapasan rata-rata: 64 dan 63 (<i>zinc</i> vs plasebo; p=0.753). • Tarikan dada ke dalam: 64% dan 53% (<i>zinc</i> vs plasebo). • Stridor: 6% dan 3% (<i>zinc</i> vs plasebo; p=0.453). • Sianosis: 17% dan 9% (<i>zinc</i> vs plasebo; p= 0.215). • <i>Nasal flaring</i>: 22% dan 25% (<i>zinc</i> vs plasebo; p= 0.160). • Mengi: 43% dan 40% (<i>zinc</i> vs plasebo; p=0.326). • Demam: 64% (<i>zinc</i>) dan 53% (plasebo).	Tidak

Valavi E, Hakimzadeh M, Shamsizadeh A, <i>et al.</i> / 2010/ Iran.	Menilai efek suplementasi <i>zinc</i> pada resolusi gejala pneumonia berat (<i>severe pneumonia</i>) pada 128 anak usia 3-60 bulan	<i>zinc</i> sulfat (n=61) atau plasebo (n=62) : sirup 2 mg/kg/hari (maksimum 20 mg) dalam dua dosis terbagi selama lima hari.	• Pengukuran <i>zinc</i>: tidak diukur • Derajat pneumonia berat: WHO • Gejala: takipnea, hipoksemia, demam, batuk, retraksi dada dan tanda bahaya.	Waktu Penyelesaian Gejala: • Laju napas abnormal: 32.87 dan 37.37 jam (<i>zinc</i> vs. plasebo; p: 0.001). • Demam: 23.29 dan 26.6 jam (<i>zinc</i> vs. plasebo; p: 0.024). • Semua gejala: 42.26 dan 47.52 jam (<i>zinc</i> vs. plasebo; p: <0.001).	Ya
Valentiner-Branth P, Shrestha PS, Chandyo RK, <i>et al.</i> / 2010/ Bhaktapur, Nepal.	Mengukur efek suplementasi <i>zinc</i> terhadap waktu pemulihan pada anak dengan pneumonia berat (<i>severe pneumonia</i>) pada 149 anak usia 2-35 bulan	<i>zinc</i> sulfat atau plasebo: tablet 10 mg untuk usia 2-11 bulan dan 20 mg untuk usia ≥12 bulan. Diberikan setiap hari selama 14 hari.	• Pengukuran <i>zinc</i>: metode spektrometri dari konsentrasi plasma • Derajat Pneumonia Berat (<i>severe</i>): WHO • Gejala: Takipnea, retraksi dada, tanda bahaya, demam, hipoksemia, dan temuan auskultasi. • Waktu Pemulihan: periode 24 jam pertama tanpa LCI, tanpa <i>nasal flaring</i>, dan tanpa <i>grunting</i>.	Tidak	

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil artikel yang dianalisis, terdapat 1.536 anak dengan pneumonia yang diteliti di Asia, Afrika, dan Timur Tengah. Intervensi suplementasi *zinc* dan plasebo diberikan secara oral dalam bentuk yang paling umum adalah tablet. Rentang waktu pemberian intervensi diberikan lima hingga empat belas hari dengan diberikan yaitu 10-20 mg. Akan tetapi sebagian besar studi memberikan *zinc* sulfat pada penelitiannya.

Sebagian besar penelitian mengukur kadar *zinc* dengan hasil tiga penelitian memperlihatkan defisiensi *zinc*, tiga penelitian lainnya tidak mengukur kadar *zinc*, sedangkan satu penelitian menunjukkan kadar *zinc* anak normal.

Gejala yang paling sering muncul yaitu takipnea dan retraksi dada. Gejala lain seperti demam, hipoksemia, sianosis sentral, *crackles*, gejala terkait status mental (tidak sadar, bingung, letargi), tidak mampu makan serta minum, batuk, *nasal flaring*, *grunting*, *head nodding*, mengi, dan muntah persisten.

Tiga artikel menunjukkan suplementasi *zinc* dapat mempersingkat waktu gejala pneumonia pada anak. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh *Laghari G, et al.* di Pakistan dengan memberikan 20 mg/hari pada anak dengan pneumonia. Efek tersebut bisa terjadi karena mekanisme penghilangan patogen dan pembatasan respon inflamasi berlebih, akibat *zinc* memiliki peran dalam sistem imun dengan cara menjaga integritas lapisan epitel pernapasan, penyesuaian mengeluarkan sitokin proinflamasi, meningkatkan pertumbuhan serta aktivasi respon sel imun yaitu sel *natural killer*, netrofil, dan sel T dan antioksidan sehingga toksisitas *reactive oxygen species* (ROS) menurun.

Empat artikel lainnya memperlihatkan hasil sebaliknya. Hal ini dapat dikaitkan dengan defisiensi *zinc* pada tiga artikel. Defisiensi *zinc* dapat meningkatkan risiko infeksi dengan mengganggu integritas lapisan epitel; penurunan imunoglobulin A sekretorik; mengganggu perkembangan timus dan organ limfoid; jumlah sel limfosit menjadi turun; aktivasi sel T menjadi terganggu; produksi sitokin menurun; dan fungsi fagositosis terganggu sehingga respon inflamasi sebagai pertahanan tubuh terganggu dan patogen tetap berada di dalam tubuh. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh *Rao KV, et al.* di India yang menunjukan anak yang diteliti mengalami defisiensi *zinc* sehingga tidak menunjukan efek yang signifikan.

Artikel yang tidak menunjukkan efek signifikan pemberian suplementasi *zinc* pada anak dengan pneumonia dapat dikaitkan dengan sampel yang sedikit sehingga kekuatan statistik lemah untuk melihat efek yang signifikan; anak sudah diberikan ASI eksklusif sehingga sistem imun meningkat dan menurunkan risiko infeksi; *zinc* sulfat yang mempunyai sifat bioavailabilitas 20-30% sehingga hanya sedikit *zinc* yang diserap; tidak mengukur kadar *zinc* sehingga tidak mengetahui status *zinc* pada anak; infeksi pneumonia akibat virus yang ditandai dengan Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) <40% memperlihatkan pemberian *zinc* tidak berpengaruh pada percepatan durasi gejala pneumonia.

D. Kesimpulan

Hasil tujuh artikel yang dianalisis, terdapat tiga artikel menunjukkan pemberian suplementasi *zinc* dapat mempercepat penyembuhan gejala pneumonia terutama takipnea dan retraksi dada. Sedangkan empat artikel lainnya tidak berefek pada penyembuhan gejala pneumonia.

Acknowledge

Penulis ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim dosen yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

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: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212925/>
- [4] Kemenkes Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2021.
- [5] Astuti D, Candra A, Fitrianti 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] Zhong B, Sun SL, Du JT, Deng D, Liu F, Liu YF, et al. 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: [/pmc/articles/PMC6417600/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821466/)
- [8] Jadcherla SR, Hasenstab KA, Shaker R, Castile RG. Mechanisms of cough provocation and cough resolution in neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* [Internet]. 2015 Oct 1 [diunduh 25 Februari 2021];78(4):462–9. Tersedia dari: <https://www.nature.com/articles/pr2015131>
- [9] Fonseca Lima EJ da, Mello MJG, Albuquerque M de FPM de, Lopes MIL, Serra GHC, Lima DEP, et al. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660397/)
- [10] Yaqoob CP, Calder PC, Editor. Diet, immunity and inflammation. United Kingdom: Woodhead Publishing Limited;2013.
- [11] Rerksupphol L, Rerksupphol 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, et al. 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, et al. 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, Ndeezi G, Mboijana CK, Kiguli S, Bimenya GS, Nankabirwa V, et al. 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, et al. 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] 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>
- [22] Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory medicine. Edisi ke- 5. Philadelphia: Elsevier;2010.
- [23] 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/>
- [24] Skalny A V., Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for Covid'19 (Review). International Journal of Molecular Medicine [Internet]. 2020 AApril 13 [Diunduh 5 Februari 2021];46:17-26. Tersedia dari: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4575/abstract>
- [25] Visweswara Rao K, Suresh Babu P, Acharya A, Professor A, Author C. A prospective study of effect of zinc as adjuvant therapy in acute pneumonia in children under 5 year of age. undefined. 2019 Jan 28;4(4):142–7.
- [26] Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, et al. 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: <http://pmc/articles/PMC3231897/>
- [27] Shetty PS. Nutrition, Immunity, and Infection. United Kingdom: CABI;2010.
- [28] Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2018;9(6):7204–18.
- [29] 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 [Internet]. 2015;943–7. Tersedia dari: karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/view/1507
- [30] 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.
- [31] 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%20sulfate?mtype=generic)
- [32] Bose A, Coles CL, Gunavathi, John H, Moses P, Raghupathy P, et al. Efficacy of zinc in the treatment of severe pneumonia in hospitalized children <2 y old. Am J Clin Nutr. 2006;83(5):1089–96.
- [33] Coles CL, Bose A, Moses PD, Mathew L, Agarwal I, Mammen T, et al. Infectious etiology modifies the treatment effect of zinc in severe pneumonia. Am J Clin Nutr. 2007;86(2):397–403.
- [34] 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.
- [35] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19*. 1(2). 116-123.