

Peran Zinc sebagai Imunomodulator pada Pasien COVID-19

Pamela B. Ratela,¹Youla A. Assa,² Murniati Tiho²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: pamelabrihite@gmail.com

Abstract: Consumption of micronutrients is essential for maintaining optimal health. Zinc can act as an immunomodulator and is a compound that can interact with the immune system. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Until now, there is no specific treatment for COVID-19, because it has self-limiting properties, so the healing process is influenced by immunity. Various efforts have been made as prevention, one of them being related to nutrition. During the COVID-19 pandemic, immunostimulants are needed to increase the body's immunity against viral infections. The purpose of this study was to determine the role of zinc as an immunomodulator in COVID-19 patients. This research is in the form of a literature review using three databases, namely Pubmed, Science Direct, and Clinical Key. The keywords used in the article search were zinc OR seng AND immunomodulator AND COVID-19. After being selected based on inclusion and exclusion criteria, there were 10 literatures that met the criteria. The results obtained from all studies show that zinc has a role as an immunomodulator in COVID-19 patients. In conclusion, zinc therapy has benefits as an immunomodulator in COVID-19 patients.

Keywords: zinc; COVID-19

Abstrak: Konsumsi mikronutrien sangat penting untuk menjaga kesehatan yang optimal. Zinc dapat berperan sebagai imunomodulator dan merupakan senyawa yang dapat berinteraksi dengan sistem imun. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Hingga saat ini tidak ada tatalaksana khusus dalam pengobatan COVID-19, karena virus memiliki sifat self-limiting, sehingga proses penyembuhan dipengaruhi oleh imunitas. Berbagai upaya dilakukan sebagai pencegahan, salah satunya terkait dengan gizi. Di masa pandemi COVID-19 ini, dibutuhkan imunostimulan agar dapat meningkatkan kekebalan tubuh dalam infeksi virus. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui peran zinc sebagai imunomodulator pada pasien COVID-19. Penelitian ini berbentuk literature review menggunakan tiga database yaitu Pubmed, Science Direct dan Clinical Key. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu zinc OR seng AND COVID-19. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 10 literatur yang memenuhi kriteria. Hasil yang didapatkan dari semua studi menunjukkan bahwa zinc memiliki peran sebagai imunomodulator pada pasien COVID-19. Kesimpulan, terapi zinc memiliki manfaat sebagai imunomodulator pada pasien COVID-19.

Kata kunci: zinc; COVID-19

PENDAHULUAN

Sistem pertahanan tubuh dikembangkan ketika tubuh diserang oleh mikroorganisme patogen yang diaktifkan

menggunakan senyawa yang disebut imunomodulator, yang merupakan senyawa untuk meningkatkan respon imun. Mekanisme pertahanan tubuh ditingkatkan oleh imunomodulator baik secara spesifik

dan non spesifik.¹ Zinc berperan sebagai imunomodulator untuk meningkatkan fungsi sistem kekebalan tubuh karena efek antivirus zinc terhadap rhinovirus dan influenza. Zinc juga dapat menghambat replikasi *coronavirus* dengan menghambat sintesis *ribonucleic acid* (RNA).²

Penggunaan suplemen sebagai imunomodulator diharapkan dapat meningkatkan daya tahan tubuh agar terhindar dari berbagai macam penyakit. Zinc (seng) merupakan mineral penting yang terlibat dalam beberapa proses biologis, dan berpartisipasi dalam metabolisme karbohidrat, lipid dan protein, juga berperan sebagai kofaktor, molekul sinyal atau elemen struktural komponen biologis dalam sel.³ Pentingnya zinc untuk pengembangan dan fungsi sistem kekebalan telah dibuktikan dalam beberapa penelitian. Defisiensi mineral ini akan menyebabkan disfungsi sel imun, dan meningkatkan risiko penyakit menular, gangguan autoimun dan kanker.⁴

Pada akhir Desember 2019, dunia dihadapkan dengan suatu virus yang sebelumnya tidak teridentifikasi, yang muncul di Wuhan, Cina, dan menyebar secara cepat di berbagai kota di Cina, dan meluas ke seluruh dunia. Penyakit ini kemudian disebut *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).⁵ Salah satu ciri penyakit COVID-19 adalah ketidakseimbangan respon imun akibat hiperinflamasi, termasuk peningkatan cepat produksi sitokin proinflamasi. Selama respon inflamasi, zinc akan didistribusikan kembali ke jaringan, sehingga terjadi *hypo-zincemia* yang mengakibatkan pasien COVID-19 berada dalam keadaan defisiensi zinc.³

Hingga saat ini, tidak ada tatalaksana khusus maupun terapi yang efektif dalam penyembuhan COVID-19.⁶ Proses penyembuhan dipengaruhi oleh imunitas seseorang, karena virus memiliki sifat *self-limiting*, dan belum ada pengobatan yang spesifik dalam COVID-19.⁷ Penggunaan suplementasi zinc dapat berperan dalam mengurangi inflamasi sitokin, terutama IL-6 dan IL-1 β , dan bersamaan dengan itu, suplementasi zinc juga meningkatkan perlindungan respons IFN tipe-1 terhadap infeksi SARS-CoV-2.⁸ Berbagai upaya dilakukan sebagai pencegahan, salah satunya terkait dengan gizi. Berdasarkan *Global Nutrition 2020*, mengonsumsi

mikronutrien seperti vitamin A, D, C, E, B6, B12, folat, zinc, besi, tembaga, dan selenium dalam jumlah yang memadai dapat mempertahankan pertahanan fisik dan sel imun.⁷ Di masa pandemi COVID-19 ini, dibutuhkan imunostimulan agar dapat meningkatkan kekebalan tubuh dalam infeksi virus.¹

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui peran zinc sebagai imunomodulator pada pasien COVID-19.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk *literature review* yang merupakan keseluruhan rangkuman dari beberapa studi penelitian yang ditentukan berdasarkan topik, dalam hal ini yaitu Peran Zinc sebagai Imunomodulator pada Pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung melainkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan peneliti-peneliti sebelumnya. Pencarian *literature review* ini menggunakan tiga *database*, yaitu *Clinical Key*, *Pubmed*, dan *Science Direct*.⁹ Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu zinc OR seng AND COVID-19.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pencarian literatur yang dilakukan secara elektronik seperti *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Clinical Key* dengan menggunakan kata kunci "zinc OR seng AND COVID-19". Peneliti mendapatkan artikel sebanyak 827 literatur dari *Pubmed*, 2.197 dari *Science Direct*, 539 dari *Clinical Key* (n=3.563) yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Setelah dilakukan pencarian, disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dieksklusi. Hasil seleksi didapatkan 10 literatur yang memenuhi kriteria (Tabel 1).

BAHASAN

Pemberian terapi zinc dengan *hydroxychloroquine* dan azitromisin

Penelitian oleh Carlucci, dkk yang dilakukan pada 411 pasien terkonfirmasi COVID-19 memberikan hasil penelitian bahwa tambahan zinc sulfat pada terapi secara signifikan meningkatkan frekuensi kepulangan pasien dari rumah sakit,

Tabel 1. Hasil studi yang dimuat pada literatur

Penulis, tahun	Metode Penelitian	Population	Intervention/Comparator	Outcomes
Perera, et al, 2020 (10)	<i>Randomised Controlled Trial</i>	Pasien COVID-19 yang dibagi atas: 60 pasien rawat inap dan 100 pasien dengan ventilator.	Pasien diberikan zinc klorida yang diencerkan dalam 250 ml larutan saline normal melalui infus dan dosis akhir yaitu 0.5 mg/kg/hari	Hasil utama penelitian ini terkait dengan terapi zinc pada tingkat oksigenasi, baik pada tingkat oksigen tertinggi (dalam liter/menit) pada pasien tanpa ventilator ataupun rasio PaO ₂ /FiO ₂ yang rendah (dalam mmHg) pada pasien dengan ventilator. Di hipotesiskan bahwa terapi zinc akan mengurangi 20% aliran oksigen dari nilai yang terburuk (10 L/menit dengan menggunakan plasebo) hingga rata-rata 8 L/menit (dengan menggunakan zinc).
Carlucci, et al, 2020 (11)	<i>Observational study</i>	Pasien COVID-19 dengan pembagian 521 pasien diterapi <i>hydroxychloro-quin</i> dan azitromisin saja dan 411 mendapat zinc sebagai tambahan	Pasien rawat inap diberikan zinc sulfat sebagai tambahan, kelompok pembanding diterapi dengan <i>hydroxychloroquine</i> (HCQ) dan azitromisin saja.	Setelah menyesuaikan waktu dimana zinc sulfat ditambahkan ke protokol, terjadi peningkatan frekuensi dipulangkan ke rumah (OR 1.53, 95%, CI 1.12-2.09) dan pengurangan kematian atau transfer ke rumah sakit diantara pasien yang tidak perlu tingkat ICU untuk perawatan tetap signifikan (OR 0.449, 95%, CI 0.271-0.744).
Yao, et al, 2020 (12)	<i>Observational study</i>	241 pasien COVID-19 yang di rawat di Hoboken University Medical Center.	Pemberian zinc sulfat dengan dosis harian total 440 mg (100 mg elemental zinc).	Dari 242 pasien, 81% menerima zinc sulfat, dengan usia rata-rata 65 tahun (rentang interkuartil 53—77), sedangkan kelompok kontrol usia rata-rata 71 tahun (rentang interkuartil 58-84). Hasil yang diperoleh dari penelitian tidak mengungkapkan hubungan antara suplementasi zinc dan tingkat kelangsungan hidup pada kelompok lanjut usia yang dievaluasi
Derwand, et al, 2020 (13)	<i>Retrospective study</i>	141 pasien COVID-19 yang dirawat di New York State, USA pada tanggal 18 Maret 2020 hingga 14 Mei 2020.	Pemberian <i>triple therapy</i> untuk 5 hari berturut-turut sebagai tambahan perawatan suportif: zinc sulfat (220 mg capsule sehari sekali, mengandung 50 mg elemental zinc); <i>hydroxychloroquine</i> HCQ) (200 mg sehari dua kali) dan azitromisin (500 mg sehari sekali).	Dari 141 pasien yang dirawat, 4 (2.8%) dirawat di rumah sakit, yang secara signifikan lebih sedikit ($P < 0.001$) dibandingkan dengan 58 (15.4%) dari 377 pasien yang tidak diobati [<i>odds ratio</i> (OR) = 0.16, 95% <i>confidence interval</i> (CI) 0.06-0.5]. Satu pasien (0.7%) pada kelompok perlakuan meninggal, dibandingkan 13 pasien (3.4%) pada kelompok yang tidak diobati (OR = 0.2, 95% CI 0.03-1.5; $P = 0.12$). Tidak ada efek samping jantung yang diamati. <i>Triple therapy</i> termasuk kombinasi zinc dengan HCQ dosis rendah dikaitkan dengan rawat inap yang jauh lebih sedikit.
Elalfy, et al, 2020 (14)	<i>Clinical Trial</i>	113 pasien COVID-19 yang dibagi: 41 pasien dengan terapi suportif, dan 62 pasien diterapi	Membandingkan tingkat dan waktu pembersihan virus pada subjek yang diberi kombinasi nitazoxanide	Uji coba hasil menunjukkan bahwa tingkat pembersihan adalah 0% dan 58.1% pada hari ke-7 dan 13.7% dan 73.1% pada hari ke-15 dalam pengobatan suportif dan kombinasi kelompok antivirus. Kombinasi

		dengan kombinasi antivirus	ribavirin dan ivermectin plus zinc, dan yang menerima pengobatan suportif.	nitazoxanie, ribavirin dan ivermectin plus suplemen zinc secara efektif membersihkan SARS-CoV-2 dari nasofaring dalam waktu yang lebih singkat daripada terapi simtomatik.
Frontera, et al, 2020 (15)	Cohort study	3.473 pasien COVID-19 dan dirawat di empat rumah sakit kota New York antara 10 Maret hingga 20 Mei 2020	Pemberian zinc dengan ionofor dengan rata-rata pemberian selama tiga hari.	Diantara 3.473 pasien, 1.006 (29%) menerima zinc (Zn) dengan ionofor. Zinc dengan ionofor dikaitkan dengan 24% penurunan risiko kematian di rumah sakit (12% dari mereka yang menerima zn+ionofor meninggal dibandingkan 17% yang tidak; <i>adjusted Hazard Ratio</i> [aHR] 0.76, 95% CI 0.60-0.96, P=0.023). Lebih banyak pasien yang menerima zn+ionofor dipulangkan (72% zn+ionofor dan 67% tanpa zn+ionofor; P=0.003). Baik zinc maupun ionofor saja tidak dikaitkan dengan penurunan angka kematian.
Sulaiman, et al, 2021 (16)	Retrospective study	164 pasien COVID-19 yang dirawat di <i>Intensive Care Unit</i> (ICU) dari 1 Maret 2020 hingga 31 Maret 2021.	Pemberian zinc sulfat sebagai terapi tambahan	Pasien yang menerima zinc sulfat memiliki mortalitas 30 hari yang lebih rendah (HR 0.52, CI 0.29, 0.92; p=0.03). Kematian tidak signifikan secara statistik antara kedua kelompok (HR 0.64, CI 0.37—1, 10; p=0.11). Penggunaan zinc sulfat dikaitkan dengan rendahnya risiko terjadi <i>acute kidney injury</i> (AKI) selama di ICU (OR 0.46 CI 0.19-1.06; p=0.07). Penggunaan zinc sulfat sebagai pengobatan tambahan pada pasien COVID-19 yang sakit kritis dapat meningkatkan kelangsungan hidup.
Jamuna, et al, 2021 (17)	Retrospective study	251 pasien COVID-19 yang dirawat di Employees' State Insurance (ESI) Hospital, India pada tanggal 27 Maret 2020 hingga 26 April 2020	Dilakukan intervensi dengan pemberian zinc, vitamin C dan kabasura kudineer (ZVcKK)	Rata-rata lama tinggal di rumah sakit secara keseluruhan adalah 12 hari pada pasien yang mengonsumsi ZVcKK (Median ST CI-11.59-12.41), dibandingkan dengan penelitian sebelumnya pasien yang menggunakan ZVcKK memiliki 7 hari lebih singkat untuk menuju kesembuhan.
Finzi, 2020 (18)	Case report	4 pasien positif COVID-19	Dua pasien diobati dengan tablet hisap zinc sitrat (23 mg <i>elemental zinc</i>), satu pasien dengan zinc sitrat/zinc glukonat (23 mg), dan satu pasien diobati dengan zinc asetat (15 mg)	Keempat pasien mengalami perbaikan yang signifikan dalam gejala penyakit setelah satu hari diterapi dosis tinggi, sehingga menunjukkan bahwa terapi zinc memainkan peran dalam pemulihan klinis.
Abdelmaksoud, et al, 2020 (19)	Prospective study	143 pasien positif COVID-19, 105 mengalami anosmia dan/atau hiposmia.	105 pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu yang menerima terapi zinc 49 pasien, dan yang tidak menerima terapi zinc yaitu 56 pasien	Durasi rata-rata pemulihan fungsi pengecap dan/atau penciuman secara signifikan lebih pendek diantara pasien yang menerima terapi zinc dibandingkan yang tidak (p < 0.001).

menurunkan kebutuhan ventilator, serta menurunkan angka mortalitas.¹¹ Penelitian yang dilakukan Derwand, dkk pada 141 pasien terkonfirmasi COVID-19 didapatkan hasil pemberian zinc dengan *low-dose* HCQ dan azitromisin secara signifikan dapat mengurangi jumlah pasien rawat inap.¹³

Zinc yang dikombinasikan dengan zinc ionofor dapat meningkatkan serapan seluler sehingga lebih mungkin untuk mencapai peningkatan yang sesuai konsentrasi zinc intraseluler untuk penghambatan virus.¹¹ Hadda, dkk menjelaskan bahwa hasil bioinformatika yang diperoleh menunjukkan aktivitas antivirus yang kuat didapat dari penggunaan zinc sulfat, HCQ dan azitromisin.²⁰

Pemberian terapi zinc secara oral dan intravena

Finzi, meneliti penggunaan tablet zinc dengan dosis tinggi pada empat pasien terkonfirmasi COVID-19. Pasien pertama diberikan tablet zinc sitrat dengan dosis 23 mg selama tiga kali sehari, hasilnya terlihat perbaikan demam, sakit kepala dan nyeri otot dalam 24 jam, dan terus mengalami perbaikan gejala hingga hari ke sepuluh. Pasien kedua awalnya diberikan tablet zinc sebanyak sehari sekali, namun pada hari ke sepuluh pasien mengalami batuk kering yang parah, nyeri dada, nyeri otot leher, demam sakit kepala dan sulit bernapas saat istirahat, kemudian diberikan tablet zinc setiap jam selama lima jam dan terlihat perbaikan pada batuk dan mulai bernapas normal. Selanjutnya diberikan tablet zinc sebanyak lima tablet dalam sehari selama sepuluh hari, dan terjadi pemulihan secara bertahap. Pasien ketiga mengonsumsi zinc 23 mg, enam tablet dalam satu hari, dan pada hari ke sepuluh pasien merasa lebih baik, PaO₂ dan demam mengalami pemulihan setelah satu hari diberikan zinc, dan pasien sembuh pada hari ke sembilan belas. Pasien keempat mengonsumsi zinc setelah tiga minggu mengalami gejala, dengan dosis 15 mg zinc sebanyak sepuluh kali sehari selama empat belas hari dan sembuh.¹⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Abdelmaksoud, dkk pada 105 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang mengalami gejala anosmia dan atau hiposmia secara acak dikategorikan dalam dua kelompok, kelompok pertama adalah 49 pasien yang

menerima terapi zinc, dan kelompok kedua adalah 56 pasien yang tidak menerima terapi zinc. Secara signifikan, durasi rata-rata pemulihan fungsi pengecap dan/atau penciuman lebih pendek pada pasien yang menerima terapi zinc dibandingkan pasien yang tidak menerima terapi zinc ($p < 0.001$).¹⁹

Penelitian oleh Sulaiman, dkk pada 164 pasien COVID-19, diantaranya 82 pasien diterapi menggunakan zinc sulfat. Pasien yang menerima zinc sulfat sebagai terapi tambahan memiliki mortalitas 30 hari yang lebih rendah, dan memiliki kemungkinan rendah pasien ICU mengalami *acute kidney injury* (AKI).¹⁶

Coronavirus disease 2019 sebagian besar mempengaruhi sistem pernapasan, mengakibatkan pneumonia dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang menyebabkan kebutuhan penggunaan ventilasi mekanis. Faktor-faktor seperti usia lanjut, ARDS, kebutuhan ventilasi mekanis dan gangguan sistem kekebalan tubuh berkaitan erat dengan kematian akibat COVID-19 yang lebih tinggi.²¹ Suplementasi zinc pada orang dewasa dan anak-anak memiliki efek menguntungkan untuk mengurangi gejala dan waktu sakit yang disebabkan oleh virus, seperti pilek dan flu.²²

Salah satu ciri COVID-19 adalah respons imun yang tidak seimbang akibat hiperinflamasi, sehingga pasien COVID-19 berisiko mengalami defisiensi zinc, sehingga rentan terhadap infeksi dan perkembangan virus yang merugikan.²³ Defisiensi zinc mengurangi produksi antibodi dan merusak sistem imun bawaan karena penurunan sel *natural killer*, gangguan produksi sitokin monosit, gangguan kemotaksis dan ledakan oksidatif granulosit neutrofilik. Defisiensi zinc juga dapat mengganggu sistem imun karena zinc menginduksi produksi interferon- α dan interferon- γ oleh leukosit, yang kemudian meningkatkan aktivitas antivirusnya, sehingga zinc dapat berkontribusi untuk meningkatkan respon imun terhadap infeksi virus.²⁴

Penelitian oleh Fromonot, dkk menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan hipozinkemia secara independen terkait dengan rawat inap untuk komplikasi pernapasan.²⁵

Pasien COVID-19 yang diberikan terapi zinc secara signifikan memiliki durasi pemulihan penciuman yang lebih rendah

dibandingkan mereka yang tidak menerima terapi zinc.¹⁹

Pemberian zinc secara intravena yang dilakukan pada 160 pasien rawat inap, termasuk 100 diantaranya merupakan pasien COVID-19 yang sakit kritis untuk mengevaluasi kemanjuran dan keamanan *high-dose intravenous zinc* (HDIVZn) selama tujuh hari yaitu yang dilakukan oleh Perera, dkk. Penelitian ini menemukan bahwa HDIVZn melindungi berbagai organ, termasuk hati, ginjal dan jantung terhadap kerusakan oleh hipoksia.¹⁰

Kebutuhan penggunaan zinc dosis tinggi yang direkomendasikan lewat oral berasal dari analisis Hambidge, dkk, yang menunjukkan bahwa penyerapan maksimal zinc oral adalah 7 mg perhari.²⁶ Secara keseluruhan, Patel, dkk menunjukkan bahwa zinc intravena mengatasi penyerapan maksimal yang rendah dari suplementasi zinc oral, dan dapat lebih unggul dalam memperbaiki defisiensi zinc akut pada pasien COVID-19, namun studi perbandingan langsung antara pemberian zinc intravena dan zinc oral harus dilakukan.²⁷

Penggunaan zinc dengan kombinasi lain

Terdapat satu literatur yang membahas pemberian zinc dengan vitamin C dan suplemen herbal kabasura kudineer (ZVcKK) yang dilakukan pada 251 pasien terkonfirmasi COVID-19. Penelitian oleh Jamuna, dkk ini menunjukkan bahwa penggunaan ZVcKK membuat proses pemulihan tujuh hari lebih singkat dibandingkan dengan tidak menggunakan ZVcKK.¹⁷

Kabasura kudineer dapat meningkatkan kekebalan dan dapat bertindak sebagai imunomodulator karena SARS-CoV-2 secara negatif memengaruhi respon imun dengan mempengaruhi jalur sinyal produksi TNF.²⁸ Demikian pula sifat imunomodulator, antivirus dan anti inflamasi yang ditunjukkan oleh vitamin C pada penyakit infeksi. Kombinasi zinc, vitamin C dan kabasura kudineer memberikan hasil pemulihan klinis tujuh hari lebih singkat dibandingkan penelitian lain yang dilakukan di Wuhan pada pasien pneumonia, dengan lama pemulihan klinis selama 19 hari.²⁹

Terdapat satu literatur yang membahas tentang efek kombinasi nitazoxanide, ribavirin dan ivermectin (*triple combination*) ditambah dengan suplemen zinc pada pasien COVID-19, yang diteliti oleh Elalfy, dkk pada 62 pasien yang diterapi *triple combination* dan 51 pasien yang menerima terapi suportif. Hasil penelitian menunjukkan *triple combination* dengan suplemen zinc secara efektif dapat membersihkan SARS-CoV-2 dari nasofaring dalam durasi yang singkat daripada terapi simptomatik.¹⁴

Efek sinergis zinc bila dikombinasikan dengan antivirus telah terbukti sebelumnya dengan virus hepatitis C, *human papillomavirus*, *viral diarrhea* pada anak-anak dan *human immunodeficiency virus*. Pengobatan zinc dalam dosis terapeutik jangka pendek terbukti aman. *Triple combination* ditambah suplemen zinc menghasilkan perbaikan klinis dari SARS-CoV-2.¹⁴

Dalam *literature review* ini terdapat kekurangan, yaitu hampir semua pembahasan artikel atau jurnal yang ada meliputi penggunaan zinc dengan kombinasi lain, seperti zinc dengan *hydroxychloroquine* dan azitromisin, zinc dengan vitamin C dan kabasura kudineer, dan tambahan zinc sulfat pada *triple combination* (nitazoxanide, ribavirin dan ivermectin). Terbatasnya jurnal yang menjelaskan pemberian zinc secara tunggal pada pasien COVID-19 menyebabkan kurangnya bukti zinc mempengaruhi proses pemulihan klinis.

SIMPULAN

Terapi zinc memiliki manfaat sebagai imunomodulator pada pasien COVID-19. Zinc berperan sebagai imunomodulator untuk meningkatkan fungsi sistem kekebalan tubuh karena efek antivirus zinc terhadap rhinovirus dan influenza. Zinc juga dapat menghambat replikasi *coronavirus* dengan menghambat sintesis *ribonucleic acid* (RNA)

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arjana AA. Peran imunomodulator dalam mengaktifkan respon imun terhadap infeksi virus. 2016.
2. McPherson SW, Keunen JE, Bird AC, Chew EY, van Kuijk FJ. Investigate oral zinc as a prophylactic treatment for those at risk for COVID-19. 2020;216:A5–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.04.028>
3. Marreiro DN, Cruz KJC, Oliveira ARS, Morais JBS, Freitas BJS, Melo SRS, et al. Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in COVID-19. *Br J Nutr.* 2021;1–8.
4. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11(July):1–11.
5. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chinese Med Assoc.* 2020;83(3):217–20.
6. Kramy P. Terapi potensial terkini corona virus disease 2019 (COVID19). 2020;47(4):297–8. Available from: <http://103.13.36.125/index.php/CDK/article/view/389>
7. Istyanto F, Maghfiroh A. Peran mikronutrisi sebagai upaya pencegahan COVID-19. *J Ilm Permas.* 2021;11:5–6.
8. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta AK, et al. Zinc and COVID-19: Basis of current clinical trials. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(8):2882–92.
9. Nursalam PH. Penulisan literature review dan systematic review pada pendidikan kesehatan. 2020. 6–10 p.
10. Perera M, Khoury J El, Chinni V, Bolton D, Qu L, Johnson P, et al. Randomised controlled trial for high- - dose intravenous zinc as adjunctive therapy in SARS- - positive critically ill patients: trial protocol. 2020;1–9.
11. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. 2020;1228–34.
12. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, Tan HC, Moulick A, Milazzo C, et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: An observational study. 2020;(January).
13. Derwand R, Scholz M, Zelenko V. COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. *Int J Antimicrob Agent.* 2020;56(January):1–10.
14. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany AH, Soliman MAA, Alhawarey A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(5):3176–83.
15. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, Liu M, Lewis A, de Havenon A, et al. Treatment with zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19 patients: a multi-center cohort study. *Res Sq [Internet].* 2020;1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33140042> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7605567>
16. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Shaya AI, Kharbosh A, Kensara R, Al Guwairy A, et al. Evaluation of zinc sulfate as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study. *Crit Care [Internet].* 2021;25(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03785-1>
17. Nirmala A, Ravikumar T, Kanakavalli K, Pathiban P, Babu K, Jamuna D, et al. Survival analysis to assess the length of stay of novel coronavirus (COVID-19) patients under Integrated Medicine - Zinc, Vitamin C & Kabasura Kudineer (ZVcKK). *Curr Tradit Med.* 2021;07(10):1375–87.
18. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis [Internet].* 2020;99(2020):307–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>.

19. Abdelmaksoud AA, Ghweil AA, Hassan MH, Rashad A, Khodeary A, Aref ZF, et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(11):4101–8.
20. Ben Hadda T, Berredjem M, Almalki FA, Rastija V, Jamalis J, Emran T Bin, et al. How to face COVID-19: proposed treatments based on remdesivir and hydroxychloroquine in the presence of zinc sulfate. Docking/DFT/POM structural analysis. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2021;0(0):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1930161>
21. 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). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17–26.
22. Iddir M, Brito A, Dingo G, Del Campo SSF, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1–39.
23. Scott A Read. The role of zinc in antiviral immunity. *Univ Sydney Westmead Hosp Westmead, New South Wales, Aust* [Internet]. 2019;696–710. Available from: <https://translate.google.com/translate?hl=id&sl=en&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628855/&prev=search&pto=aue>
24. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Med Hypoteses*. 2020;144(January):1–3.
25. Fromonot J, Gette a M, Lassoued a A ben, Jean-Louis G c, Rosa-Maria G-R c, Guieu R. Hypozincemia in the early stage of COVID-19 is associated with an increased risk of severe COVID-19. *Clin Nutr*. 2021;30(January):1–5.
26. Hambidge KM, Miller L V, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis 1 – 4. 2010;91:1478–83.
27. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, Perera M, Neto AS, McDonald C, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(5):3261–7.
28. Kiran G, Karthik L, Devi MSS, Sathiyarajeswaran P. In Silico computational screening of Kabasura Kudineer-Official Siddha Formulation and JACOM against SARS-CoV-2 spike protein. *J Ayurveda Integr Med*. 2020;(January).
29. Cloutier L, Merindol N, Pépin G, Marcoux-Huard C, Vasil PA, Houle C, et al. Asymptomatic carriers of COVID-19 in a confined adult community population in Quebec: A cross-sectional study. *Am J Infect Control*. 2020;49:2020–2.