

EFIKASI SUPLEMENTASI ZINC SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN PASIEN PNEMONIA USIA 6-60 BULAN

I Gusti Lanang Sidiartha¹, I Kompiang Gede Suandi¹, Ida Bagus Subanada¹,
Ni Putu Siadi Purniti¹, AA Raka Karsana²

Bag/SMF Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar¹ dan Bagian Farmasi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar²

ABSTRAK

Morbiditas dan mortalitas pnemonia pada anak masih tinggi terutama di negara sedang berkembang. Berbagai upaya dilakukan untuk menekan morbiditas dan mortalitas pnemonia ini dan salah satunya adalah memberikan suplementasi zinc. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas suplementasi zinc sebagai terapi tambahan dalam proses penyembuhan penyakit dan lama rawat. Suatu penelitian *randomized controlled trial* dikerjakan terhadap 33 pasien pnemonia usia 6-60 bulan di RSUP Sanglah Denpasar. Kelompok perlakuan mendapatkan 20 mg elemental zinc per-hari. Waktu penyembuhan dan lama rawat dibandingkan antara kelompok zinc dan plasebo dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Rerata waktu penyembuhan antara kelompok zinc dan plasebo masing-masing 4 hari dan 3,4 hari dan rerata lama rawat masing-masing 5,9 hari dan 5,6 hari. Secara statistik dan klinis tidak terdapat perbedaan bermakna. Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa suplementasi zinc sebagai terapi tambahan tidak efektif mempercepat penyembuhan dan memperpendek lama rawat pnemonia pada anak. (MEDICINA 2012;43:9-14).

Kata kunci: suplementasi zinc, pnemonia, lama rawat

EFICACY OF ZINC SUPPLEMENTATION AS ADJUVANT THERAPY IN CHILDREN 6-60 MONTHS OLD WITH PNEUMONIA

I Gusti Lanang Sidiartha¹, I Kompiang Gede Suandi¹, Ida Bagus Subanada¹,
Ni Putu Siadi Purniti¹, AA Raka Karsana²

Departments of Child Health, Medical School, Udayana University¹ and Pharmacy Sanglah Hospital², Denpasar

ABSTRACT

Morbidity and mortality rates of childhood pneumonia is still high, especially in developing countries. Many efforts are done to decrease the morbidity and mortality rate and one of them is zinc supplementation as adjuvant therapy. The aim of the study is to find the effectiveness of zinc supplementation as adjuvant therapy in childhood pneumonia. The randomized controlled trial study was done on 33 patients with pneumonia at Sanglah Hospital Denpasar. Intervention group received 20 mg zinc elemental each day. Time for recovery and length of hospital stay were compared between zinc and placebo groups. The different was significant if the P value < 0.05 . Time for recovery in zinc group and placebo group was 4 days and 3.4 days, respectively. Length of hospital stay was 5.9 days in zinc group and 5.6 days in placebo group. The different was not significant. Conclusion is zinc supplementation as adjuvant therapy in childhood pneumonia is not effective to decreased the time for recovery and length of hospital stay. (MEDICINA 2012;43:9-14).

Keywords: zinc supplementation, pneumonia, length of stay

PENDAHULUAN

Pnemonia merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada anak. Angka kematian anak usia di bawah lima tahun yang disebabkan oleh pnemonia lebih dari 2 juta per tahun.¹ Sembilan puluh lima persen kematian karena pnemonia dijumpai di negara sedang berkembang.² Diagnosis dini dan pemberian antibiotik dapat menurunkan kematian karena pnemonia sebesar 47%.³ Akan tetapi

keberhasilan penanganan pnemonia bisa menurun apabila anak juga menderita malnutrisi.^{4,5} Malnutrisi terbukti dapat memperberat derajat pnemonia, meningkatkan komplikasi, memperpanjang lama rawat, dan meningkatkan angka mortalitas.^{6,7} Berdasarkan kenyataan ini maka dukungan nutrisi sangat penting untuk meningkatkan keberhasilan penanganan pnemonia pada anak, terutama yang menderita malnutrisi.

Malnutrisi makronutrien dan

defisiensi mikronutrien, terutama defisiensi besi, zinc, dan vitamin A pada anak-anak sering dijumpai di negara-negara Asia termasuk Indonesia. Keadaan ini disebabkan karena asupan makanan yang tidak adekuat, bioavailabilitas makanan kurang baik, dan peningkatan kebutuhan karena episode infeksi berulang. Mikronutrien zinc terbukti berperan sebagai imunomodulator dan dapat mempertahankan integritas sistem imun.^{8,9} Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi

zinc dapat mencegah insidens pneumonia dan diare persisten pada anak yang berada di daerah endemis defisiensi zinc.¹⁰⁻¹² Suplementasi zinc juga terbukti baik sebagai terapi diare persisten pada anak,¹³ namun suplementasi zinc sebagai terapi tambahan pada pneumonia hasilnya masih kontroversial, dua peneliti menyatakan bermanfaat^{14,15} namun beberapa peneliti menyatakan tidak bermanfaat.¹⁶⁻²⁰

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka dilakukanlah penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui efektifitas suplementasi zinc sebagai terapi tambahan selain terapi standar pada proses penyembuhan pneumonia pada anak usia 6-60 bulan di RSUP Sanglah Denpasar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah suatu penelitian *randomized double-blind placebo-controlled clinical trial*, yang dikerjakan pada pasien pneumonia yang rawat inap di bagian anak RSUP Sanglah Denpasar. RSUP Sanglah Denpasar adalah rumah sakit pendidikan dan salah satu pusat rujukan untuk wilayah Indonesia bagian timur.

Penelitian ini dikerjakan pada pasien pneumonia yang dirawat di Ruang Puduk dan Ruang Jempiring RSUP Sanglah Denpasar selama periode waktu antara bulan Nopember 2008 sampai dengan bulan April 2009.

Sampel diambil secara *consecutive sampling* sampai besar sampel terpenuhi dengan kriteria inklusi sebagai berikut : 1) Pasien pneumonia berusia 6 bulan sampai 60 bulan, 2) Orangtua atau penanggungjawab bersedia mengikutkan anaknya dalam penelitian. Pasien dikeluarkan dari penelitian apabila : 1) Pasien menderita penyakit jantung, penyakit ginjal kronis, pneumonia sangat berat yang membutuhkan

bantuan ventilator, menderita gizi buruk (berat badan menurut tinggi badan < -3SD), 2) Pasien sudah mendapatkan suplementasi zinc sebelum penelitian.

Diagnosis pneumonia ditegakkan apabila anak menderita demam, batuk dan/atau pilek dengan napas cepat dengan/tanpa retraksi dinding dada dan/atau sianosis. Napas cepat (takipne) adalah frekuensi napas yang dihitung secara penuh dalam waktu 1 menit dan anak dalam keadaan tenang atau tidak menangis dengan kriteria untuk anak < 2 tahun > 50 kali per-menit dan anak 2 tahun ke atas > 40 kali per-menit. Retraksi dinding dada adalah timbulnya cekungan pada dinding dada setiap kali anak menarik napas (fase inspirasi) yang dapat dilihat pada daerah di bawah tulang iga, diantara tulang iga atau di bawah tulang selangka. Hipoksemia adalah keadaan kekurangan oksigen yang ditunjukkan dengan saturasi oksigen < 93% dengan pengukuran *pulse oximetry*. Demam adalah peningkatan suhu tubuh yang diukur pada daerah aksila dengan kriteria > 37,5°C. Lama rawat adalah waktu (dalam hari) yang dibutuhkan pasien sejak masuk rumah sakit sampai dipulangkan. Pasien dikatakan sembuh apabila suhu tubuh sudah normal, tidak ada takipne, tidak ada retraksi dan tidak ada hipoksemia (saturasi oksigen > 93%). Waktu yang dibutuhkan untuk proses penyembuhan dihitung sejak masuk rumah sakit sampai semua gejala tersebut di atas normal. Indikator berat menurut umur (BB/U), tinggi menurut umur (TB/U) dan berat menurut tinggi (BB/TB) dihitung menggunakan standar baku WHO-2005 dan dikategorikan malnutrisi apabila nilai *Z-score* < -2SD.

Intervensi

Pada anak yang menderita pneumonia dan memenuhi kriteria penelitian dilakukan blok

randomisasi untuk mendapatkan tablet suplementasi zinc atau plasebo selain terapi standar lainnya. Tiap tablet mengandung 20 mg zinc elemental atau plasebo. Tablet zinc dan plasebo diformulasikan oleh PT Indofarma dengan bentuk dan ukuran tablet yang sama besar dan tiap pasien mendapatkan 1 paket yang berisi 10 tablet. Tiap paket dikemas dalam botol tertutup dan mempunyai kode tersendiri yang hanya diketahui oleh 1 orang peneliti yang tidak ikut dalam proses penanganan pasien.

Tiap anak mendapatkan 1 paket yang berisi 10 tablet dengan dosis 1 kali 1 tablet per-oral dan diasumsikan anak sembuh dalam waktu 10 hari perawatan. Cara mengkonsumsi tablet adalah tiap tablet dimasukkan ke dalam 1 sendok air minum dan akan larut dengan sendirinya lalu diminumkan ke pasien. Cara pemberian ini diperlakukan sama untuk semua umur. Selain paket di atas setiap anak mendapatkan terapi standar sesuai dengan protap terapi pneumonia pada anak di Bagian Anak RSUP Sanglah Denpasar.

Analisis Statistik

Besar sampel dihitung dengan penetapan perbedaan lama rawat sebesar 30% di antara kedua kelompok perlakuan, power 80%, kesalahan tipe I 5% dua arah, rerata lama rawat pneumonia pada anak 5 hari dan standar deviasi rerata lama rawat 1,5 hari, maka besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah 16 anak (total 32 anak).

Data yang terkumpul diproses dengan sistem komputer menggunakan program SPSS 16.0. Pada bagian deskriptif data disajikan dalam bentuk narasi, tabel dan gambar, sedangkan pada bagian analitik variabel yang berskala numerik diuji dengan menggunakan *independent t test*. Normalitas data diuji dengan uji Kolmogorov-

Smirnov dan data yang berdistribusi tidak normal dilakukan tranformasi menggunakan Log-10. Variabel yang berskala kategorikal diuji dengan uji Kai-Kuadrat. Penyajian lama rawat berdasarkan waktu kesembuhan menggunakan kurva Kaplan Meier dan *adjusted* terhadap variabel usia, jenis kelamin, dan status gizi menggunakan analisis *cox regression*.

Cara Kerja

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari komite etik penelitian RSUP Sanglah Denpasar. Anak yang menderita pnemonia sesuai kriteria diagnosis tersebut di atas dimintakan persetujuan tertulis dari orangtua atau penanggung-jawab anak untuk diikutkan dalam penelitian.

Selanjutnya dokter yang sudah terlatih mengumpulkan dan mencatat data demografik dan riwayat penyakit saat ini yang meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, antropometrik, foto dada, darah lengkap, dan kadar CRP. Anak yang memenuhi kriteria penelitian diambil sebagai subyek penelitian.

Kemudian dilakukan blok randomisasi, dimana setiap pasien mendapatkan 1 paket suplementasi yang berisi 10 tablet dengan kode tertentu yang disimpan dalam amplop tertutup. Kode tiap paket hanya diketahui oleh satu orang yang tidak ikut terlibat dalam proses penanganan pasien. Semua amplop akan dibuka setelah penelitian selesai dan baru diketahui yang mana pasien mendapatkan suplementasi zinc dan yang mana mendapatkan plasebo. Setiap pasien mendapatkan terapi standar sesuai protap penanganan pnemonia pada anak yang sama dan hanya berbeda pada suplementasi zinc atau plasebo. Pasien diikuti sampai dinyatakan sembuh dan lama rawat pada kedua kelompok perlakuan dibandingkan. Perbandingan juga

dilakukan terhadap durasi perbaikan demam, napas cepat, retraksi dan keadaan hipoksemia. Pasien dinyatakan sebagai *drop out* apabila pulang paksa, memerlukan ventilator, atau meninggal dalam perawatan. Toleransi terhadap pemberian suplementasi dievaluasi selama dalam perawatan di rumah sakit.

HASIL

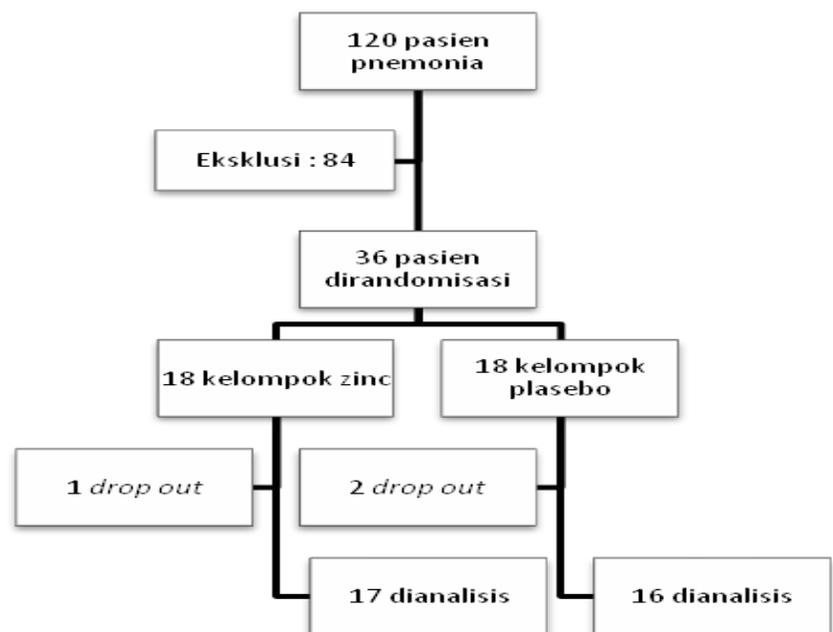
Selama periode bulan Nopember 2008 sampai bulan April 2009 tercatat 120 pasien pnemonia yang dirawat. Sebanyak 61 pasien memenuhi kriteria inklusi, dan 25 pasien dieksklusi karena ada penyakit penyerta. Sebanyak 36 pasien memenuhi syarat penelitian yang terdiri dari 18 kelompok zinc dan 18 kelompok plasebo. Selama dalam perawatan 3 pasien pulang paksa (*drop out*), 1 pada kelompok zinc dan 2 pada kelompok plasebo. Sebanyak 33 pasien mengikuti penelitian secara lengkap. *Flow chart* penelitian terlihat pada **Gambar 1** berikut ini.

Rerata usia subyek penelitian 22,5 bulan pada kelompok zinc,

14,7 bulan pada kelompok plasebo. Lima puluh empat koma lima persen berjenis kelamin laki dengan perbandingan 47,1% pada kelompok zinc dan 62,5% pada kelompok plasebo. Prevalensi *underweight*, *stunting*, dan *wasting* masing-masing 21,2%, 18,2%, dan 18,2%. Selengkapnya karakteristik subyek penelitian terlihat pada **Tabel 1** dan **Tabel 2**.

Rerata lama rawat pada kedua kelompok relatif sama yaitu 5,9 hari pada kelompok zinc dan 5,6 hari pada kelompok plasebo. Secara statistik dan klinis tidak terdapat perbedaan bermakna lama rawat antara kedua kelompok perlakuan. Waktu penyembuhan juga tidak terdapat perbedaan bermakna (**Tabel 3**).

Kurva Kaplan Meier di bawah ini (**Gambar 2**) memperlihatkan kurva lama rawat pada kedua kelompok yang secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai $P = 0,378$. Perbedaan lama rawat tetap tidak bermakna setelah di-*adjust* terhadap variabel usia, jenis kelamin dan status gizi dengan nilai $P = 137$ (**Gambar 3** dan **Tabel 4**).



Gambar 1. *Flow chart* penelitian zinc pada pasien pneumonia.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian pnemonia anak pada kelompok zinc dan plasebo (variabel kategorikal)

| Variabel | Zinc | Plasebo |
|--------------------------------|------|---------------|
| | N=17 | N=16 n (%) |
| Jenis kelamin laki | 8 | 10 |
| Berat menurut umur < -2SD | 5 | 2 |
| Tinggi menurut umur < -2SD | 2 | 4 |
| Berat menurut tinggi < -2SD | 5 | 1 |
| Hipoksia (saturasi < 93%) | 6 | 5 |
| Kadar CRP < 40 | 13 | 13 |
| Lekositosis (lekosit > 10.000) | 9 | 10 |
| Suhu ≥ 38° C | 13 | 11 |

Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian pnemonia anak pada kelompok zinc dan plasebo (variabel numerikal)

| Variabel | Zinc | Plasebo |
|---------------------------|-------------|------------|
| | N=17 | N=16 |
| | Rerata (SB) | |
| Usia subyek (bulan) | 22,5 (14,3) | 14,7 (6,7) |
| Kadar lekosit | 12,1 (3,9) | 13,5 (6,2) |
| Kadar CRP (mg/L) | 12,1 (4,3) | 11,6 (8,9) |
| Saturasi oksigen (%) | 93,6 (4,6) | 92,7 (3,8) |
| Suhu tubuh (°C) | 38,5 (0,8) | 38,3 (1,0) |
| Frekuensi napas per menit | 57,4 (10,1) | 55,0 (7,2) |

Tabel 3. Perbedaan waktu sembuh dan lama rawat antara kelompok zinc dan plasebo

| Variabel | Zinc | Plasebo | P*) | Beda rerata | IK-95% |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------------|
| | N=17 | N=16 | | | |
| | Rerata (SB) | | | | |
| Suhu menjadi normal (jam) | 42,7 (42,1) | 37,6 (25,8) | 0,889 | 5,1 | -19,9 sampai 30,1 |
| Napas menjadi normal (jam) | 87,9 (58,3) | 74,8 (30,7) | 0,848 | 13,1 | -20,3 sampai 46,5 |
| Retraksi menghilang (jam) | 68,5 (39,7) | 59,1 (27,2) | 0,536 | 9,4 | -14,9 sampai 33,8 |
| Saturasi menjadi normal (jam) | 38,0 (28,2) | 36,2 (32,6) | 0,440 | 1,8 | -19,8 sampai 23,4 |
| Semua gejala menjadi normal (hari) | 4,0 (2,1) | 3,4 (1,1) | 0,725 | 0,6 | -0,6 sampai 1,8 |
| Lama rawat (hari) | 5,9 (1,5) | 5,6 (1,4) | 0,515 | 0,3 | -0,7 sampai 1,4 |

*) uji *independent t test* setelah dilakukan transformasi Log-10.

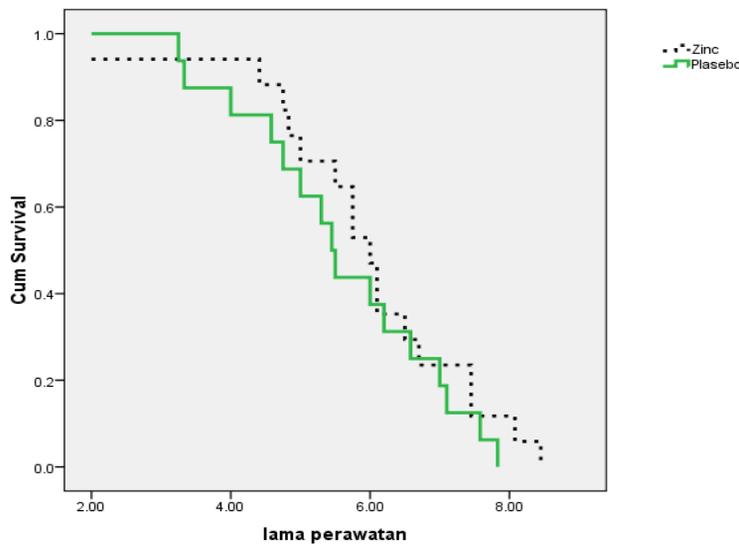
Tabel 4. *Cox regression model* antara kelompok zinc dan plasebo setelah di-*adjusted* terhadap variabel umur, jenis kelamin, dan status gizi

| Variabel | P | Exp(B) | IK95% |
|---------------|-------|--------|---------------------|
| Perlakuan | 0,137 | 0,485 | 0,187 sampai 1,259 |
| Umur | 0,278 | 0,972 | 0,924 sampai 1,023 |
| Jenis kelamin | 0,266 | 0,629 | 0,278 sampai 1,423 |
| Status gizi | 0,110 | 3,665 | 0,744 sampai 18,050 |

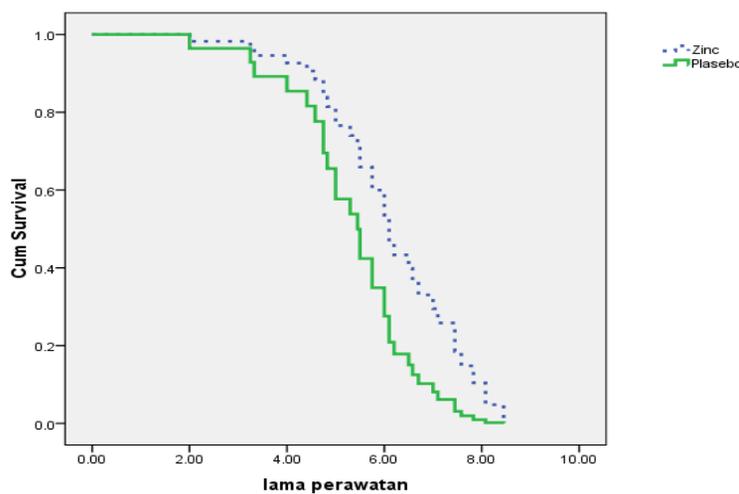
DISKUSI

Pada penelitian ini, secara statistik maupun klinis pemberian suplementasi zinc sebagai terapi tambahan pada pasien pnemonia usia 6 bulan sampai 5 tahun tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam proses penyembuhan atau lama rawatnya. Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya.¹⁶⁻²⁰ Ada beberapa alasan yang dapat menjelaskan fenomena ini. Menurut Coles dkk,¹⁸ Bose dkk,¹⁶ dan Mahalanabis dkk,²⁰ pnemonia pada anak yang disebabkan oleh infeksi virus suplementasi zinc tidak bermanfaat mempercepat proses penyembuhan atau memperpendek masa rawat pnemonia. Indikator yang dipergunakan untuk menandakan adanya infeksi virus adalah kadar CRP darah < 40 mg/L,¹⁸ kasus pnemonia yang disertai campak,²⁰ dan kasus-kasus pnemonia yang terjadi pada musim penghujan.¹⁶ Tidak satupun menggunakan isolasi virus sebagai indikator. Kemungkinan hal ini disebabkan karena sulit mengisolasi virus pada pasien pnemonia. Pada penelitian ini kemungkinan sebagai penyebab pnemonia adalah infeksi virus. Keadaan ini didukung dengan hasil pemeriksaan rerata kadar CRP < 40 mg/L pada kedua kelompok.

Proses penyembuhan pnemonia derajat ringan umumnya lebih cepat dibandingkan derajat berat. Pnemonia derajat ringan lebih sering disebabkan karena infeksi virus. Penelitian suplementasi zinc pada pnemonia derajat ringan diperoleh hasil yang tidak bermanfaat terhadap proses penyembuhan.¹⁶ Penelitian oleh Valentiner-Branth dkk¹⁹ juga mendukung kenyataan ini, bahkan pada pnemonia beratpun tidak bermanfaat mempercepat penyembuhan. Penelitian ini menggunakan pasien pnemonia derajat ringan sampai sedang. Pasien pnemonia berat atau yang memerlukan ventilator dieksklusi.



Gambar 2. Kaplan Meier lama perawatan pasien pnemonia antara yang mendapatkan zinc dan plasebo, secara statistik tidak berbeda bermakna ($P = 0,378$).



Gambar 3. Kaplan Meier pasien pnemonia yang mendapatkan zinc dan plasebo setelah di-adjusted terhadap variabel umur, jenis kelamin dan status gizi, secara statistic tidak berbeda bermakna ($P = 0,137$).

Lebih dari separuh pasien (59,3%) tidak mengalami hipoksia melalui pengukuran saturasi oksigen menggunakan *pulse oximetry*. Keadaan ini yang kemungkinan menyebabkan hasil yang tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Status zinc tubuh mempengaruhi proses penyembuhan terhadap infeksi. Pasien yang mengalami defisiensi zinc proses penyembuhan lebih lama

dibandingkan pasien dengan kadar zinc tubuh normal. Suplementasi zinc akan membantu mempercepat penyembuhan terhadap penyakit infeksi termasuk pnemonia pada pasien yang menderita defisiensi zinc, seperti yang dilaporkan oleh Brooks dkk¹⁴ dan Mahalanabis dkk.¹⁵ Pasien pnemonia dengan kadar zinc normal pemberian suplementasi zinc tidak bermanfaat mempercepat penyembuhan,¹⁷ bahkan terbukti memperlama penyembuhan apabila

disertai infeksi bakteri.¹⁸ Defisiensi zinc menurunkan kemampuan sistem imunitas tubuh, seperti imunitas seluler dan imunitas humoral sehingga rentan terhadap infeksi. Defisiensi zinc juga menyebabkan kerusakan jaringan tubuh termasuk jaringan paru. Suplementasi zinc akan sangat membantu proses penyembuhan pada keadaan seperti ini. Pada penelitian ini kemungkinan pasien tidak mengalami defisiensi zinc, sehingga suplementasi zinc tidak terbukti mempercepat penyembuhan. Data yang mendukung keadaan ini adalah dieksklusinya pasien dengan status malnutrisi berat (gizi buruk) seperti yang dilakukan oleh Chang dkk.¹⁷ Pasien yang menderita malnutrisi ringan-sedang sekitar 18,2%, sehingga diasumsikan sebagian besar pasien tidak mengalami defisiensi zinc.

Perlu dilakukan penelitian dengan skala lebih besar dengan menghitung kadar zinc tubuh sebelum dilakukan intervensi dan menentukan penyebab pnemonia apakah bakterial atau non-bakterial.

SIMPULAN

Suplementasi zinc sebagai terapi tambahan selain terapi standar pada anak usia 6 bulan sampai 5 tahun yang menderita pnemonia tidak bermanfaat untuk mempercepat proses penyembuhan penyakit dan memperpendek masa rawat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada residen anak yang sedang stase di Divisi Nutrisi Penyakit Metabolik dan Divisi Respirologi pada periode penelitian ini beserta paramedis Ruang Jempiring dan Puduk atas bantuannya sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik. Terima kasih juga kami ucapkan

kepada orangtua atau penanggung jawab pasien yang ikut berpartisipasi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005;365:1147-52.
2. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:469-74.
3. Sazawal S, Black RE. Meta-analysis of intervention trials on casemanagement of pneumonia in community settings. *Lancet*. 1992;340:528-33.
4. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(suppl):464S-77S.
5. Brundtland GH. Nutrition and infection: malnutrition and mortality in public health. *Nutr Rev*. 2000;58:S1-4.
6. Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:193-8.
7. Fishman SM, Caulfield LE, De Onis M. Childhood and maternal underweight. Dalam: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, penyunting. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004; h.39-162.
8. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(suppl):447S-63S.
9. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition*. 1995;11:93-9.
10. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr*. 1999;135:689-97.
11. Walker CF, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:255-75.
12. Black RE, Sazawal S. Zinc and childhood infectious disease morbidity and mortality. *Br J Nutr*. 2001;85(suppl 2):S125-9.
13. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1516-22.
14. Brooks WA, Yunus M, Santosham M. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1683-8.
15. Mahalanabis D, Lahiri M, Paul D. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute lower respiratory infection. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:430-6.
16. 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;83:1089-96.
17. Chang AB, Torzillo PJ, Boyce NC, White AV, Stewart PM, Wheaton GR, dkk. Zinc and vitamin A supplementation in Indigenous Australian children hospitalized with lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *MJA*. 2006;184:107-12.
18. 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;86:397-403.
19. Valentiner-Branth P, Shrestha PS, Chandyo RK, Mathisen M, Basnet S, Bhandari N, 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* doi:10.3945/ajcn.2009.28907.
20. Mahalanabis D, Chowdhury A, Jana S, Bhattacharya MK, Chakrabarti MK, Wahed MA, dkk. Zinc supplementation as adjunct therapy in children with measles accompanied by pneumonia: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:604-7.