



PERANAN SUPLEMENTASI ZINC PADA INFEKSI COVID-19

Chintya Tedjaatmadja¹

Dokter Umum, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Corresponding Author: Chintya Tedjaatmadja, Dokter Umum, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia.

E-Mail: chintyaat@gmail.com

Received Januari 30, 2021; **Accepted** Februari 07, 2021; **Online Published** April 20, 2021

Abstrak

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh Virus SARS-Cov-2 dan menjadi salah satu masalah Kesehatan utama yang terjadi di dunia saat ini. Manifestasi klinis dari COVID-19 dapat beragam. Salah satu hal yang dikhawatirkan dari infeksi COVID-19 adalah kemungkinan terjadinya badai sitokin. Hingga saat ini belum ada terapi definitif untuk COVID-19. Beberapa terapi yang dianjurkan saat ini salah satunya adalah pemberian suplementasi vitamin dan mineral. Suplementasi Zinc diduga dapat membantu menurunkan angka mortalitas dan morbiditas dari COVID-19. Peran Zinc sebagai imunomodulator serta inhibitor terhadap replikasi virus menjadi salah satu pertimbangan pemberian suplementasi Zinc pada infeksi COVID-19. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk membahas peran suplementasi Zinc pada infeksi COVID-19

Kata kunci : COVID-19; SARS-CoV-2; Mikronutrien; Zinc

PENDAHULUAN

Pandemi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang terjadi di seluruh dunia saat ini. Manifestasi klinis dari COVID-19 sendiri dapat beragam, dimulai dengan pasien gejala ringan hingga gejala berat. Angka komorbiditas dan mortalitas COVID-19 sendiri juga menjadi lebih tinggi pada pasien yang memiliki penyakit yang mendasari seperti hipertensi, diabetes mellitus maupun penyakit autoimun.

Hingga saat ini patogenesis dari COVID-19 masih belum diketahui jelas dan

belum ada terapi definitif yang dapat menjadi acuan.

Peran mikronutrien dalam terapi COVID-19 menjadi faktor yang dapat diperhitungkan. Zinc sebagai salah satu mikronutrien memiliki peran penting bagi tubuh manusia. Zinc berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan, sistem imun, serta penyembuhan luka. Pada beberapa studi menilai adanya keterkaitan antara defisiensi zinc dengan peningkatan angka mortalitas dan morbiditas pada COVID-19. Saat ini suplementasi zinc juga menjadi salah satu suplementasi yang dianjurkan pada pasien dengan COVID-19.

Tujuan dari penulisan ini adalah untuk membahas peran suplementasi zinc pada infeksi COVID-19.

ISI

COVID-19

Etiologi dan Faktor Risiko

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 120-160nm dan termasuk dalam genus betacoronavirus. Hingga saat ini, penyebaran virus SARS-CoV-2 terjadi dari manusia ke manusia sebagai sumber transmisi utama. Transmisi virus ini terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Meski demikian, beberapa literatur menunjukkan bahwa virus ini dapat menyebar secara aerosol.

Berdasarkan literatur, faktor risiko dari COVID-19 diantaranya adalah penyakit komorbid hipertensi, diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, serta perokok aktif. Hal ini diduga terkait dengan peningkatan ekspresi dari reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2).

Manifestasi Klinis

Penyakit ini memiliki gejala yang bervariasi, terutama dapat menyerang saluran pernapasan. Manifestasi klinis dari pasien COVID-19 dapat dimulai dari tanpa gejala, gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), Sepsis, hingga Syok Sepsis. Gejala yang dimaksud dapat bervariasi dimulai dari gejala

demam, batuk, malaise, fatigue, anoreksia, nyeri tenggorokan, nyeri kepala, diare maupun mual muntah.

Berdasarkan penelitian, virus SARS-CoV-2 dapat mengganggu respon imun normal yang menyebabkan peningkatan respon inflamasi yang tidak terkontrol. Pada beberapa pasien COVID-19 sering didapatkan gambaran limfopenia, disfungsi dari limfosit, abnormalitas dari granulosit and monosit, meningkatnya kadar sitokin, serta peningkatan dari immunoglobulin G serta total antibodi.

Limfopenia merupakan salah satu gambaran pada pasien COVID-19, terutama pada kasus berat. Kadar limfosit dapat turun hingga 20% pada kasus-kasus COVID-19 berat. Pasien COVID-19 juga dapat menunjukkan penurunan bermakna dari kadar CD4, CD9, natural killer cells dan sel B.

Patogenesis

Salah satu karakteristik dari COVID-19 adalah peningkatan dari produksi sitokin. Pada kasus berat, COVID-19 dapat meningkatkan sitokin inflamatori seperti IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, *Granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), *interferon-inducible protein-10* (IP10), *monocyte chemotactic protein 1* (MCP1), *macrophage inflammation protein 1 α* , INF- γ , TNF- α yang kemudian dapat menyebabkan kondisi yang disebut sebagai badai sitokin.

Badai sitokin atau sering disebut dengan sindrom sitokin rilis atau sindrom

badai sitokin merupakan kondisi sindrom respon inflamasi sistemik yang disebabkan oleh peningkatan sitokin yang signifikan dalam jangka waktu pendek. Pada kondisi infeksi COVID-19, sel CD4 dapat secara cepat mengaktivasi Sel T Pembantu 1 yang kemudian dapat mensekresi GM-CSF yang kemudian dapat menginduksi CD14 dan CD 16 dengan meningkatkan kadar IL-6 dan mempercepat proses peradangan.

Kondisi ini dapat menginsiasi sepsis dan ARDS, gagal napas, syok, *multiple organ damage syndrome* (MODS), hingga kematian.

Terapi COVID-19

Hingga saat ini belum ada terapi definitif untuk infeksi COVID-19. Tatalaksana yang dapat dilakukan adalah terapi simptomatik dan terapi oksigen. Namun beberapa institusi terdapat beberapa rekomendasi pemberian terapi antivirus seperti Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir, Favipiravir, Uminefovir, maupun Oseltamivir. Pemberian antibiotik pada kasus COVID-19 dapat dibenarkan bila didapatkan kecurigaan adanya infeksi sekunder dan bersifat sedini mungkin. Pemberian kortikosteroid juga dapat diberikan pada kasus sedang maupun berat. Terapi suportif lainnya adalah pemberian suplementasi vitamin dan mineral. Vitamin yang dapat diberikan antara lain Vitamin C dengan Dosis 200-400mg/8jam, Vitamin B1, Vitamin D, Vitamin E, serta Zinc.

ZINC

Zinc merupakan mikronutrien esensial dan merupakan elemen kedua terbanyak yang

distribusikan oleh tubuh setelah besi. Zinc membantu aktivitas katalisasi dari enzim, berkontribusi pada struktur protein serta meregulasi ekspresi dari gen. Zinc dapat diformulasi sebagai zinc oksida, zinc asetat, zinc gluconase, serta zinc sulfat.

Suplementasi zinc umumnya digunakan pada beberapa kondisi seperti diare, *age-related macular degeneration*, infeksi saluran pernapasan akut, penyembuhan luka, serta infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).

Zinc dapat ditemukan pada beberapa sumber makanan seperti pada daging merah, ayam, kacang-kacangan, kerang, serta gandum. Zinc di absorpsi di usus halus dan merupakan kofaktor untuk polymerase dan protease yang berperan pada beberapa fungsi seluler.

Dosis rekomendasi suplementasi zinc berdasarkan *recommended dietary allowances* (RDA) pada orang dewasa adalah antara 8-11mg.

Defisiensi zinc ringan dapat diberikan suplementasi dua hingga tiga kali dari dosis RDA, sedangkan defisiensi zinc sedang dapat diberikan empat hingga lima kali dosis dari RDA dan sebaiknya diberikan selama enam bulan.

Pemberian suplementasi zinc jangka panjang dapat di toleransi oleh tubuh sampai kadar 40mg zinc elemental per harinya. Pemberian suplementasi zinc diatas dosis tersebut tidak disarankan pada ibu hamil maupun menyusui.

Efek samping yang paling sering terjadi pada pemberian zinc antara lain adalah rasa tidak nyaman akibat rasa metalik yang

dapat muncul, mual, muntah, keram perut serta diare.

Pemberian zinc jangka panjang dengan dosis diatas anjuran dapat menyebabkan menurunkan kadar HDL tubuh dan dapat menyebabkan anemia mikrositik hipokrom hingga defisiensi dari tembaga.

Defisiensi Zinc

Defisiensi dari zinc ditandai dengan kadar zinc dalam darah kurang dari 0,7mg/dL. Defisiensi Zinc dapat menyebabkan beberapa gangguan seperti keterlambatan perkembangan, menurunnya nafsu makan, gangguan fungsi imun, rambut rontok, daire, terlabatnya maturase seksual, impotensi, hipogonadisme pada laki-laki serta lesi pada kulit dan mata.

SUPLEMENTASI ZINC PADA COVID-19

Berikut adalah beberapa peranan zinc yang diduga berperan dalam. Penyembuhan COVID-19.

1. Zinc memproteksi masuknya virus ke dalam tubuh manusia

Infeksi coronavirus salah satunya disebabkan karena rusaknya epitel bersilia serta adanya dyskinesia silia sehingga mengganggu pembersihan mukosilia. Berdasarkan studi, peningkatan konsentrasi dari zinc dapat meningkatkan kemampuan pembersihan mukosilia.

Berdasarkan studi ex-vivo juga tampak bahwa penurunan kadar zinc menyebabkan peningkatan kebocoran dari epitel saluran pernapasan, sedangkan suplementasi dari zinc

dapat meningkatkan integritas epitel pada paru-paru.

2. Zinc secara langsung dapat menghambat replikasi virus

Zinc dapat mencegah fusi dengan membran dari host, serta menurunkan fungsi viral polymerase, mengganggu translasi protein virus, memblokir pelepasan partikel virus, serta destabilisasi *envelope* virus.

3. Zinc dapat menyeimbangkan respon imun pada saat terjadi infeksi

Salah satu gambaran yang sering terjadi pada COVID-19 adalah terjadinya ketidakseimbangan respon imun akibat peningkatan proses inflamasi. Hal ini menyebabkan adanya peningkatan dari kadar *C-reactive protein (CRP)*, *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)*, serta mediator inflamasi lainnya.

Zinc berperan sebagai anti-inflamasi serta anti-oksidan. Defisiensi dari zinc berkaitan dengan peningkatan mediator pro-inflamasi serta meningkatkan *reactive oxygen species (ROS)*. Studi dari zalewski et al. juga menunjukkan peranan zinc pada proses peradangan terutama pada system pernapasan.

Singkatnya, zinc berperan penting dalam menyeimbangkan system imun dan dapat bermanfaat pada terapi COVID-19.

Berdasarkan studi dari Dinesh, Pasien COVID-19 dengan defisiensi Zinc terbukti memiliki komplikasi lebih banyak dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar zinc yang normal. Komplikasi yang

dimaksud dapat meliputi timbulnya ARDS, hipotensi, dan peningkatan dari interleukin-6. Paisein COVID-19 dengan defisiensi zinc juga terbukti memiliki lama perawatan yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien dengan kadar zinc yang normal. Angka kematian akibat COVID-19 juga terbukti lebih tinggi pada pasien dengan kadar zinc rendah. Pada studi *in-vitro* menunjukkan bahwa protein *viral spike* pada SARS-CoV-2 berinteraksi dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) dan *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2) pada alveolus. ACE-2 merupakan peptidyl dipeptide hydrolase yang bergantung pada zinc. Sehingga peningkatan kadar zinc dapat menginhibisi ekspresi dari ACE2 yang menyebabkan penurunan interaksi virus pada kasus infeksi SARS-CoV2.

Sebelum adanya kasus COVID-19, Zinc juga sering diberikan sebagai suplementasi pada selesma dan terbukti dapat menurunkan durasi gejala, dan mengurangi angka keparahan penyakit.

Zinc juga terbukti dapat menginhibisi sintesis RNA Virus, replikasi virus, DNA polymerase, *reverse transcriptase*, dan *viral protease*.

Zinc juga berperan sebagai imunomodulator. Defisiensi Defisiensi dari zinc dapat menyebabkan perkembangan jaringan limfoid yang tidak adekuat serta dapat menurunkan fungsi dari *natural killer*, serta dapat menurunkan regulasi dari INF- γ yang dapat menyebabkan gangguan berat pada imunitas.

Pada sebuah meta analisis yang termasuk didalamnya 12 studi RCT dengan total sampel 5.512 anak pada negara

berkembang, ditemukan adanya penurunan insidens dari ISPA pada sampel yang diberikan suplementasi zinc dibandingkan dengan placebo.

Studi invitro dari Amit Kumar juga menunjukkan bahwa zinc dapat menginduksi produksi dari IFN-alpha dan IFN-gamma serta berpotensi untuk menurunkan produksi TNF alpha

Zinc juga meningkatkan resistensi terhadap apoptosis sel melalui inhibisi kapcase-3, kapcase-6, kapcase-9 pada perifer maupun pada timus yang menyebabkan peningkatan angka T helpers.

SIMPULAN

Covid-19 merupakan penyakit infeksi yang menjadi masalah utama di dunia saat ini. Gejala dari penyakit ini bervariasi, dimulai dari tanpa gejala, gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), Sepsis, hingga Syok Sepsis. Salah satu karakteristik dari COVID-19 adalah peningkatan dari produksi sitokin. Kondisi yang sering terjadi pada COVID-19 adalah munculnya badai sitokin.

Hingga saat ini belum ada terapi definitis dari COVID-19. Namun berdasarkan beberapa studi yang ada, pemberian suplementasi vitamin dan mineral dapat membantu proses penyembuhan dari COVID-19. Salah satu suplementasi yang dapat diberikan adalah Zinc.

Suplementasi dari zinc berperan untuk imunomodulator, Zinc juga berperan dalam membantu proteksi masuknya virus ke dalam tubuh manusia, membantu inhibisi replikasi

dari virus, serta menyeimbangkan respon imun pada saat terjadi infeksi.

Defisiensi dari zinc juga berkaitan dengan peningkatan komorbiditas dan

mortalitas pada COVID-19. Sehingga suplementasi zinc dengan dosis 15-45mg/hari dianjurkan pada pasien dengan infeksi COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alexander J, Tinkov A, Strand T, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(8):2358.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1)29, doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x> Published 2020 March 17.
3. Finzi E (2020) Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients. *Int J Infect Dis* 99:307–309
4. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;100:343-349.
5. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Medical Hypotheses*. 2020;144:109848.
6. Kurtuluş, M. and Pirim, İ., 2020. COVID-19 and Cytokine Storm. *Forbes Journal of Medicine*,.
7. Mahan L, Raymond J, Krause M. Krause's food & the nutrition care process.
8. Mayor-Ibarguren A, Busca-Arenzana C, Robles-Marhuenda Á. A Hypothesis for the Possible Role of Zinc in the Immunological Pathways Related to COVID-19 Infection. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
9. McPherson S, Keunen J, Bird A, Chew E, van Kuijk F. Investigate Oral Zinc as a Prophylactic Treatment for Those at Risk for COVID-19. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;216:A5-A6.
10. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Diaz L et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *AGE*. 2012;35(3):839-860.
11. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *European*

- Journal of Clinical Nutrition. 2020;74(6):850-851.
12. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta A et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biological Trace Element Research*. 2020;.
 13. Pedoman Tatalaksana COVID-19. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jakarta, 2020
 14. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn be a critical element in COVID-19 treatment? *Biol Trace Elem Res*.2020;1-9
 15. Razzaque M. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance?. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2020;251(3):175-181.
 16. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G (2019) The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 10(4):696–710. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>
 17. Ross A, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T. *Modern nutrition in health and disease*. Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
 18. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
 19. Susilo A, Rumende C, Pitoyo C, Santoso W, Yulianti M, Herikurniawan H et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020;7(1):45.
 20. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
 21. Who.int. 2021. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [online] Available at: <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)> [Accessed 30 January 2021].
 22. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-1448.
 23. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.