

Translation of “ Evidence for the Safety and Efficacy of Zinc Supplementation in the Management of Diarrhea” – Oliver Fontaine – Dept. of Child and Adolescent Health and Development, WHO

(printed on SARI PEDIATRI Vol 10. No.1 Suplemen, Juni 2008 distributed during KONIKA 2008 Surabaya, Indonesia)

## **Bukti Keamanan dan Kemanjuran Suplementasi Zinc pada Penanganan Diare.**

*Oleh: Olivier Fontaine*

Departemen Kesehatan dan Perkembangan Anak dan Remaja, WHO (World Health Organization)

Sehubungan dengan publikasi pernyataan bersama WHO/ UNICEF pada tahun 2004 tentang penanganan klinik diare akut yang merekomendasikan penggunaan zinc dalam usaha penanganan klinik diare akut guna memastikan ketersediaan dan pemakaian produk zinc yang sesuai di berbagai negara, yang diselenggarakan oleh WHO, UNICEF, USAID dan Universitas Johns Hopkins. Pada tahun 2005, sebuah usaha kolaborasi dengan United States Pharmacopoeia (USP) membantu menciptakan monograf dan standar referensi untuk tablet dan solusi oral dan menghasilkan penyusunan sebuah dokumen berjudul Produksi Tablet Zinc dan Solusi Oral Zinc: panduan bagi manager program dan perusahaan farmasi. Selain itu, bukti kemanjuran dan keamanan zinc dalam penanganan diare akut disusun dan dipresentasikan dihadapan Badan Ahli WHO dalam Pemakaian Obat-obatan Esensial pada bulan Maret 2005 supaya zinc dimasukkan dalam Edisi revisi ke-14 dari Daftar Model Obat-obatan Esensial WHO pada bulan Maret 2005. Artikel ini menyajikan ringkasan bukti ilmiah terkini yang menampilkan keamanan dan kemanjuran pengobatan dengan zinc dalam penanganan diare akut.

### **1. Zinc dan pengobatan diare akut**

## **Durasi Episode**

Dari semenjak pelaksanaan studi hingga sembuh dari diare, ulasan ini menunjukkan dengan jelas bahwa pengobatan dengan zinc memiliki efek manfaat yang signifikan dalam alur klinis diare akut. Dalam 11 dari 12 studi yang dipelajari, pelaksanaan zinc dapat dihubungkan dengan berkurangnya durasi episode, pengurangan yang terjadi secara statistik adalah 8 dari 11. Dari analisa gabungan studi-studi tersebut dapat diperkirakan pemakaian zinc mengurangi durasi diare hingga 25%.

## **Proporsi Episode berlangsung selama lebih dari tujuh hari**

Lima studi mencatat data proporsi episode yang berlangsung selama lebih dari tujuh hari. Hasil dari keseluruhan studi tersebut menunjukkan trend berkurangnya proporsi episode yang berlangsung hingga lebih dari tujuh hari pada anak-anak yang menerima zinc; dalam salah satu studi pengurangan tersebut secara statistik signifikan. Selain itu analisis keseluruhan dari studi-studi tersebut menunjukkan pemakaian zinc dapat mengurangi proporsi episode yang berlangsung selama lebih dari tujuh hari hingga sekitar 25%. Dengan demikian secara signifikan mengurangi proporsi episode diare yang menjadi persisten.

## **Volume Tinja**

Delapan studi mengumpulkan informasi volume atau frekuensi tinja. Dalam semua studi tersebut, pengobatan dengan zinc dihubungkan dengan berkurangnya pengeluaran/ frekuensi tinja, dan dalam lima studi, pengurangan tersebut secara statistik signifikan. Dari studi-studi tersebut kita bisa memperkirakan bahwa pemakaian zinc dihubungkan dengan berkurangnya volume tinja sebanyak 30%.

Berdasarkan hasil dari ulasan ini dapat disimpulkan bahwa pengobatan dengan zinc memiliki dampak manfaat klinis yang signifikan terhadap jangka waktu klinis diare akut, tingkat keparahan dan durasinya berkurang.

## **2. Zinc dan pengobatan diare persisten**

Untuk mengukur efek zinc yang diberikan dengan terapi rehidrasi oral selama masa pemulihan dari diare persisten, analisis menyeluruh dilakukan pada empat uji coba acak dan terkontrol yang diterbitkan dan tidak diterbitkan dari efek zinc pada anak-anak dibawah umur lima tahun yang menderita diare persisten.

Regresi Cox untuk analisa ketahanan digunakan untuk mengevaluasi efek keseluruhan zinc terhadap kelangsungan diare dan kemungkinan efek differensial pada subgroup yang dibagi menurut jenis kelamin, usia, berat, tinggi dan konsentrasi zinc plasma awal.

Anak-anak yang menderita diare persisten yang dirawat dengan zinc kemungkinan mengalami diare kembali 24% lebih rendah (95% interval confiden /CI) (9 % - 37%) dan 42% lebih rendah tingkat kesalahan pengobatan atau kematian (95% CI 10%-63%) dibandingkan mereka yang berada dalam kelompok kontrol. Perlu diperhatikan bahwa ada kecenderungan efek yang lebih besar pada anak laki-laki yang berusia kurang dari 12 bulan atau yang mengalami penurunan berat badan drastis atau konsentrasi zinc plasma dasar yang lebih rendah.

Secara keseluruhan, ulasan ini menyimpulkan bahwa pengobatan dengan zinc mengurangi durasi dan keparahan diare persisten.

## **3. Zinc dan pencegahan diare akut dan persisten**

Analisa keseluruhan dari uji coba acak dan terkontrol pada anak-anak di negara-negara berkembang menilai efek dari pemakaian zinc dalam pencegahan diare (akut dan persisten). Uji coba yang dimaksud adalah uji coba yang menyediakan suplemen oral mengandung sedikitnya setengah dari RDA (Batas Harian yang direkomendasikan) zinc Amerika Serikat bagi anak-anak berusia kurang dari lima tahun dan yang mengevaluasi pencegahan morbiditas infeksi serius lewat kunjungan rumah ke rumah. Analisis termasuk tujuh uji coba “berkelanjutan” dengan ketentuan RDA tunggal atau ganda zinc elemen 5-7 kali seminggu selama periode pemantauan morbiditas, dan tiga uji coba

“jangka waktu pendek” dengan ketentuan 2 - 4 kali RDA zinc elemen setiap hari selama 2 minggu diikuti dengan 2-3 bulan pemantauan morbiditas. Efek pada diare dianalisa secara keseluruhan dan pada sub group yang ditentukan berdasarkan usia, konsentrasi zinc plasma dasar, status nutrisi dan jenis kelamin.

Dalam uji coba berkelanjutan, untuk anak-anak yang diobati dengan zinc dibandingkan dengan kelompok kontrol, insiden diare berkurang sebesar 18% (rasio ganjil (OR) 0.82, 95% CI 0.72 – 0.93) dan prevalensi berkurang sebesar 25% (OR 0.75; 95% CI 0.63 – 0.88). Tidak ada perbedaan yang signifikan terlihat pada efek zinc diantara sub group.

Dalam uji coba jangka pendek, efek zinc sama dengan yang diamati dalam uji coba berkelanjutan untuk anak-anak yang diobati dengan zinc dibandingkan dengan group kontrol, insiden diare berkurang sebesar 11% (OR 0.89; 95% CI 0.62 – 1.28) dan prevalensi berkurang sebesar 34% (OR 0.66; 95% CI 0.52 – 0.83).

Kesimpulannya zinc yang diberikan kepada anak-anak di negara-negara berkembang baik itu secara berkelanjutan atau berupa pengobatan jangka pendek dihubungkan dengan penurunan yang besar dari jumlah kejadian diare.

#### **4. Zinc dan pencegahan dan pengobatan diare berdarah**

Sejumlah studi telah menunjukkan pemakaian zinc baik itu sebagai pengobatan berkelanjutan atau jangka pendek, memiliki dampak positif pada prevalensi disentri pada bulan berikutnya. Selain itu studi yang dilakukan selama shigellosis akut menunjukkan pemakaian zinc secara signifikan meningkatkan Serokonversi hingga respon antibodi terhadap shigella dan meningkatkan persentase sirkulasi B limposit dan sel plasma dan respon immunoglobulin khusus IgA. Atas alasan-alasan tersebut, jelas bahwa zinc harus diberikan sebagai tambahan dari pengobatan antibiotik diare berdarah.

#### **5. Zinc dan evaluasi hemat biaya**

Studi yang dipublikasikan baru-baru ini menganalisa biaya yang bertambah, efek dan efisiensi biaya zinc yang digunakan sebagai terapi tambahan pada pengobatan standar diare anak akut termasuk disentri, dan meninjau ulang efisiensi biaya dari penanganan kasus standar dengan terapi rehidrasi oral. Pohon keputusan (Decision Tree) digunakan untuk menggambarkan hasil klinis yang diharapkan dan perkiraan biaya pada empat strategi pengobatan alternatif. Bukti epidemilogis, klinis dan ekonomis terbaik digunakan dalam perhitungan, dan menggunakan Republik Tanzania sebagai acuan. Analisa efisiensi biaya probabilistik ditunjukkan menggunakan teknik simulasi Monte Carlo dan potensi dampak ketidakpastian dalam parameter tunggal ditelusuri dalam analisa sensitivitas satu arah.

Dalam studi ini, terapi rehidrasi oral diketahui lebih kurang hemat biaya dari yang diperkirakan sebelumnya. Akan tetapi, pemakaian zinc sebagai tambahan secara signifikan meningkatkan efisiensi biaya dari penanganan standar diare untuk penyakit disentri dan non-disentri. Hasilnya pada umumnya sangat dipengaruhi oleh tingkat kematian diare non-disentri. Akan tetapi intervensi alternatif bisa disebut sangat hemat biaya bahkan dalam skenario yang pesimistik. Dari studi ini terdapat bukti yang cukup untuk merekomendasikan memasukkan zinc dalam penanganan kasus standar dari diare akut disentri dan non-disentri.

## **6. Zinc dan pemakaian antibiotik yang irasional**

Pemakaian antibiotik yang terlalu banyak dalam pengobatan diare adalah faktor utama dari meningkatnya tingkat resistansi mikroba terhadap antibiotik di negara-negara berkembang. Sebuah studi pemakaian antibiotik di salah satu daerah pedesaan di Bangladesh, menemukan bahwa 26% dari obat-obatan yang dibeli adalah antibiotik, paling sering dibeli untuk digunakan untuk diare pada anak usia 0-4 tahun; 48% dari antibiotik dibeli dalam jumlah kurang dari dosis satu hari. Praktek seperti ini mungkin tidak memperbaiki kesehatan dan mungkin telah mengakibatkan emergensi dan persistensi mikro organisme yang resistan terhadap obat-obatan. Terapi zinc untuk diare telah ditunjukkan bermanfaat dalam uji coba kemanjuran terkontrol. Hal ini dimaksudkan untuk menentukan apakah ketersediaan zinc akan memenuhi permintaan

obat untuk diare sehingga mengurangi pemakaian antibiotik tanpa bersaing dengan pemakaian terapi rehidrasi oral.

Sebuah uji coba terkontrol berbasis komunitas telah dilakukan di Matlab (Bangladesh) dimana 30 area layanan (kluster) disekitar Pusat Perawatan Matlab, masing-masing dengan sekitar 200 anak berusia 3-59 bulan secara acak dialokasikan ke area intervensi atau perbandingan. Seorang tenaga kesehatan masyarakat melayani setiap kluster. Semua anak berusia 3-59 bulan dilibatkan dalam studi ini. Pemakaian antibiotik untuk pengobatan diare adalah sekitar 70% lebih sedikit di area intervensi zinc. Selain itu, kunjungan ke apoteker dan dokter desa secara signifikan lebih sedikit (kunjungan seperti ini adalah salah satu penentu paling penting dari pemakaian antibiotik yang tidak tepat). Penurunan yang signifikan dari pemakaian antibiotik dan perilaku terkait dalam group intervensi menunjukkan bahwa manfaat dari pengobatan dengan zinc melampaui penurunan morbiditas dan mortalitas masa kanak-kanak. Pengobatan dengan zinc untuk diare ditambah program pendidikan selain terapi rehidrasi oral bisa mengurangi pemakaian antibiotik yang tidak tepat sehingga mengakibatkan resistansi terhadap obat-obatan anti mikroba.

## **7. Keamanan Zinc**

Zinc adalah sebuah mikronutrisi yang bisa ditemukan di semua jaringan tubuh dan penting bagi pertumbuhan sel, diferensiasi sel dan sintesa DNA. Juga penting untuk menjaga sistem daya tahan tubuh yang sehat. Kekurangan zinc pada manusia pertama kali teridentifikasi oleh Prasad et al pada tahun 1960-an pada anak-anak laki-laki yang pertumbuhannya terhambat di Mesir. Analisa tingkat populasi baru-baru ini dari Food Balance Sheets (jurnal sisa makanan) telah memperkirakan 21% dari populasi dunia beresiko kekurangan zinc. Anak-anak di banyak negara berkembang di seluruh dunia biasanya mengkonsumsi lebih sedikit produk hewani dibandingkan orang dewasa terutama di negara-negara berkembang yang berakibat pada kekerdilan dan kekurangan zinc. Tingkat stunting yang tinggi dianggap indikasi dari kekurangan zinc diantara anak-anak berusia kurang dari 5 tahun. WHO telah mengidentifikasi kekurangan zinc sebagai resiko utama bagi kesehatan anak dan telah

menghubungkannya dengan morbiditas akibat diare, infeksi saluran pernafasan yang lebih rendah dan malaria, mengakibatkan 0.8 juta kematian anak per tahun.

International Zinc Consultative Group (IZiNCG) merevisi RDA (asupan yang dianjurkan) pada tahun 2004. Rekomendasi-rekomendasi tersebut menyarankan hal-hal berikut ini:

Group	RDA Zinc
Bayi	4-5 mg
Anak usia 1 – 3 tahun	3 mg
Anak usia 4 – 8 tahun	4 – 5 mg
Wanita yang tidak hamil	8 – 9 mg
Wanita hamil dan menyusui	9 – 13 mg
Pria	13 – 19 mg

Rekomendasi-rekomendasi ini memperhitungkan perbedaan dalam diet dan berdasarkan referensi standar berat badan. Anak-anak yang menerima asupan pitat yang lebih tinggi yang mana ditemukan dalam sereal yang tidak dimurnikan perlu mengkonsumsi lebih banyak zinc setiap hari guna memenuhi ketentuan fisiologis. Selain itu, panduan ini adalah untuk anak-anak yang sehat dan tidak memperhitungkan kelebihan zinc yang hilang selama episode diare atau zinc extra yang diperlukan bagi pertumbuhan dan perkembangan yang sangat cepat.

Dalam studi keamanan ekstensif yang dilakukan pada binatang di laboratorium, zinc telah ditunjukkan *bukan* karsinogenik, mutagenik atau teratogenik. Selain itu tubuh manusia memiliki mekanisme homeostatik yang efisien yang mengatur penyerapan dan retensi zinc dan hal-hal tersebut mengurangi kemungkinan terbentuknya racun dalam tubuh.” Keracunan zinc pada orang dewasa bisa terjadi sebagai akibat asupan zinc yang tinggi (> 150 mg/ hari atau sekitar 10 kali lebih banyak dari RDA) dalam jangka waktu yang panjang atau akibat mengkonsumsi > 1 g zinc (lebih dari 60 kali lebih banyak dari RDA) akibat overdosis lewat suplementasi atau transfusi. Mengkonsumsi terlalu banyak zinc sekaligus bisa mengakibatkan penyakit maag dan tanda-tanda dan gejala umum sering dihubungkan dengan keracunan makanan.

Dosis zinc yang tinggi selama jangka waktu yang panjang bisa mengakibatkan konsentrasi lipoprotein plasma yang lebih rendah dan berkurangnya penyerapan tembaga (copper). Kondisi tembaga yang lebih rendah juga bisa menghambat transportasi zat besi dan akibatnya anemia. Meskipun defisiensi tembaga terinduksi zinc dan anemia sebagai akibatnya adalah hal yang serius hal ini hanya terjadi setelah asupan zinc berlebihan selama jangka waktu yang panjang dan bisa dengan mudah diperbaiki dengan menyesuaikan asupan zinc dan tembaga dengan benar. Suplementasi zinc dan zat besi juga bisa bersaing dalam proses penyerapan di dalam tubuh.

Beberapa kasus telah di laporkan sebagai kasus akut meskipun bisa dipulihkan kembali, reaksi yang beragam akibat menghirup gas zinc – sebuah kondisi yang disebut “demam gas zinc” – dan akibat mencerna makanan atau minuman yang disimpan dalam wadah yang digalvanisasi.” Juga terdapat sejumlah kasus yang dilaporkan berupa efek yang beragam akibat asupan zinc yang berlebihan. Kebanyakan kasus-kasus demikian dialami orang dewasa yang secara sadar sering kali mengkonsumsi dosis normal zinc harian untuk jangka waktu yang lama. Bahkan dalam kasus-kasus yang paling ekstrim ( lebih dari 1 g/ hari selama beberapa bulan), para orang tua yang mengetahuinya dari semua tanda dan gejala termasuk lemas, pencernaan terganggu dan anemia sesaat setelah asupan zinc dikurangi dan zinc serum kembali ke kisaran normal.

Dalam laporan WHO Collaborating Centre untuk International Drug Monitoring di Uppsala, Swedia, terdapat 50 kasus efek beragam dari zinc termasuk 56 tanda dan gejala klinis. Kebanyakan kasus-kasus demikian melibatkan pasien yang mengkonsumsi atau diberikan beberapa macam obat sekaligus sehingga tidak selalu memungkinkan untuk mengidentifikasi akibat dari tanda-tanda dan/ atau gejala yang diamati. Kasus-kasus yang terdokumentasi dalam laporan semuanya beragam sesuai dengan dosis, usia pasien, kepastian kausalitas asosiasi dan jumlah obat-obatan tambahan. Hanya ada 2 kasus yang dilaporkan yang mana kemungkinan disebabkan oleh zinc adalah “pasti” dan hanya ada 1 terjadi pada anak (efek samping mimisan). Ada 20 kasus yang dilaporkan dimana kemungkinannya adalah “bisa terjadi” dan 9 yang “mungkin”. Tingkat kausasi tidak bisa ditetapkan pada kasus lainnya. Terdapat

empat laporan dari kemungkinan respon beragam dari konsumsi zinc pada anak-anak kurang dari 10 tahun.

### **Uji coba Suplementasi Jangka Pendek**

Setelah riset ekstensif selama lebih dari 20 tahun, suplementasi zinc untuk pengobatan diare sekarang direkomendasikan oleh WHO dan UNICEF. Rekomendasi saat ini adalah 10 – 14 hari suplementasi untuk semua episode diare pada anak-anak berusia kurang dari 5 tahun. Bayi berusia kurang dari 6 bulan diberikan 10 mg setiap hari dan anak-anak berusia antara 6 bulan dan 5 tahun diberikan 20 mg setiap hari. Dosis-dosis tersebut telah terbukti efektif dan aman untuk pengobatan selama diare.

Saat ini tidak ada laporan tentang reaksi beragam yang parah dari bentuk pengobatan zinc apapun untuk diare. Uji coba telah melibatkan lebih dari 9100 anak yang telah berpartisipasi dalam uji coba kemanjuran baik itu pada plasebo dan studi zinc dan hampir 12000 anak – tahun-tahun observasi dari satu uji coba efektifitas yang besar. Dosis zinc berkisar antara 5 sampai 45 mg/ hari dan ditoleransi dengan baik dalam berbagai kondisi. Tidak ada perbedaan dalam berbagai reaksi ditemukan berdasarkan berbagai garam zinc yang digunakan dalam uji coba suplementasi yaitu sulfat, asetat dan glukonat.

Pada saat ini satu-satunya efek samping pengobatan zinc yang dilaporkan adalah muntah. Dari tujuh uji coba yang telah melaporkan insiden muntah hanya dua uji coba yang melaporkan anak-anak yang diobati dengan zinc lebih sering muntah dibandingkan anak-anak yang diberikan plasebo. Salah satu uji coba melaporkan lebih sering terjadi muntah dibandingkan anak-anak yang berada dalam kontrol saat zinc diberikan dengan berbagai mikronutrisi tetapi bukan saat diberikan tersendiri.

Status tembaga telah dievaluasi di keempat uji coba. Pada tiga dari empat uji coba tersebut tidak ada perbedaan dalam status tembaga ditemukan setelah suplementasi. Dalam uji coba ke empat, ada trend yang signifikan pada status tembaga yang lebih rendah ditemukan pada anak-anak yang dirawat dengan zinc dibandingkan dengan anak-anak yang tidak dirawat dengan zinc; akan tetapi anak-anak tersebut

kekurangan gizi akibat diare persisten menurut pengukuran standar. Secara keseluruhan tidak ada bukti yang substansial bahwa pemberian zinc dalam jangka waktu singkat untuk pengobatan diare memberi pengaruh buruk pada status tembaga .

Selain uji coba pada pengobatan diare terdapat beberapa uji coba yang menilai kemanjuran zinc untuk pengobatan pneumonia, malaria, cacar, dan flu biasa. Pengobatan biasanya menggunakan sekitar 20 mg/ hari selama durasi penyakit yang biasanya berlangsung kurang dari dua minggu. Tidak ada efek negatif yang serius yang dihubungkan dengan zinc dilaporkan dalam studi-studi tersebut.

### **Uji coba Suplementasi Jangka Panjang**

Sejumlah uji coba suplementasi jangka panjang telah dilakukan pada anak-anak dan wanita hamil. Anak-anak telah diberikan suplemen zinc untuk meningkatkan pertumbuhan dan mencegah pneumonia, diare dan malaria. Pada tahun 1999, pembahasan tujuh studi suplementasi zinc untuk pencegahan diare dan pneumonia dipublikasikan. Uji coba-uji coba tersebut dilakukan pada berbagai populasi studi dengan status nutrisi dasar yang berbeda. Suplementasi dengan zinc berkisar antara 5 sampai 20 mg/ day hingga setahun. Tidak ada efek negatif yang dilaporkan dalam studi-studi tersebut. Ada dua studi dimana anak-anak diberikan suplemen zinc untuk pencegahan malaria. Anak-anak diberikan suplemen hingga 70 mg zinc dua kali seminggu hingga 15 bulan dan tidak ada efek negatif yang dilaporkan.

Sebuah uji coba suplementasi pada bayi yang lahir dengan berat badan rendah menunjukkan tidak hanya keamanan zinc tetapi juga manfaat dari suplementasi sehari-hari pada bayi-bayi yang rentan ini. Sebanyak 581 bayi-bayi India berusia 30 – 284 hari masing-masing diberikan 5 mg zinc. Mereka yang menerima suplementasi zinc memiliki resiko meninggal dua pertiga lebih rendah selama periode studi. Ada 5 kematian pada bayi-bayi yang menerima zinc dan 15 kematian pada bayi-bayi yang tidak menerima zinc. Tidak ada kejadian negatif yang dihubungkan pada suplementasi zinc dalam uji coba ini.

Terdapat beberapa uji coba suplementasi zinc pada wanita hamil. Karena meningkatnya permintaan zinc selama masa kehamilan, suplementasi zinc bisa

memberikan manfaat buat wanita hamil dan janin yang sedang bertumbuh terutama di negara-negara dimana asupan zinc lebih rendah dari standar yang direkomendasikan. Meskipun belum ada konfirmasi tentang manfaat menyediakan suplemen zinc kepada wanita hamil, tidak ada laporan yang dipublikasikan tentang efek negatif selama uji coba-uji coba tersebut baik itu pada wanita hamil atau bayi-bayi mereka.

Studi lebih lanjut pada suplementasi zinc telah diselesaikan dalam dua tahun terakhir, melibatkan ribuan anak-anak yang menerima 10 mg sulfat zinc per hari hingga dua tahun atau 20 mg sulfat zinc hingga 14 hari untuk menangani diare akut. Tidak satupun dari studi-studi tersebut yang mencatat adanya efek negatif.

### **Tindakan Pencegahan**

Seperti pengobatan lainnya, suplemen zinc harus disimpan di tempat yang aman untuk mencegah zinc secara tidak disengaja dikonsumsi lebih dari dosis yang direkomendasikan. Pada kejadian dimana seorang anak mengkonsumsi beberapa suplemen zinc, anak tersebut mungkin bisa muntah serta merta. Tidak ada bukti yang menyatakan kemungkinan terjadinya kejadian negatif tetapi seperti pada kasus konsumsi obat-obatan yang tidak disengaja, seorang anak harus dibawa ke penyedia jasa kesehatan.

### **Kesimpulan**

Pengobatan zinc adalah pengobatan untuk diare yang aman dan efektif. Zinc juga telah terbukti aman dalam studi suplementasi jangka panjang. Efek negatif yang paling parah yang tercatat pada uji coba suplementasi adalah muntah dalam beberapa kasus dan status tembaga yang sedikit berkurang pada beberapa anak. Tidak satupun yang terbukti menimbulkan bahaya jangka panjang. Meskipun terdapat beberapa laporan kasus pada orang dewasa akibat asupan zinc yang berlebihan, efek negatif bahkan dalam kasus-kasus tersebut telah dibatasi menjadi morbiditas jangka pendek dan beberapa kasus telah berakibat pada jangka panjang.

Referensi:

Clinical Management of Acute Diarrhea, WHO/ UNICEF, Joint Statement Geneva, WHO, May 2004

Production of Zinc Tablets and Zinc Oral Solutions, Guidelines for Programme Managers and Pharmaceutical manufacturers, WHO UNICEF USAID USP John Hopkins, 2007

f: Dewi Utari Nugrohowati/ POUZN/ Indonesia/ 2008