

PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN VITAMIN C SEBAGAI IMUNOMODULATOR PASIEN TERINFEKSI COVID-19

The Effect of Giving Vitamin C Supplements as The Immunomodulator of Covid-19 Infected Patients

Faiz Maulana¹, Burhannudin Ichsan², Safari Wahyu Jatmiko³, Devi Usdiana Rosyidah⁴

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

³Departemen Imunologi Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

⁴Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Korespondensi: dr. Burhannudin Ichsan, MMed, MKes, Email: Burhannudin.Ichsan@ums.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru yang kemudian diberi nama Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Virus ini terutama menyerang reseptor enzim-2 pengubah angiotensin (ACE2), terutama menyerang paru-paru dengan gejala utama pernapasan seperti demam, batuk, flu, dan dyspnea. Penularan terjadi melalui aerosol, droplet dan penularan melalui fecal-oral. Pada kasus yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, dan bahkan kematian. Sistem kekebalan memiliki peran utama dalam melawan berbagai jenis infeksi tetapi untuk membuat kekebalan sel yang berfungsi dengan baik diperlukan beberapa suplemen seperti vitamin C. Kajian ini ditulis untuk melihat secara khusus pengaruh dari vitamin C terhadap respon tubuh sebagai proses pencegahan dan pengobatan COVID-19. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode studi systematic review yang menggunakan database berbasis online meliputi PubMed, Science Direct, dan Cochrane antara tahun 2010 sampai 2020. Telaah jurnal dilakukan pada 334 jurnal ilmiah dan didapatkan 10 jurnal yang sesuai dengan kriteria restriksi dan PICO. **Hasil:** Hasil telaah 10 jurnal didapatkan bahwa vitamin C mampu mempercepat proses penyembuhan, memodulasi sitokin inflamasi, dan menurunkan kerusakan organ pada objek penelitian dan berpotensi meningkatkan kesembuhan terhadap pasien terinfeksi COVID-19. **Kesimpulan:** Penggunaan vitamin C pada penderita penyakit COVID-19 mungkin layak secara klinis dalam pengobatan maupun pencegahannya.

Kata Kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, Immunomodulator, Vitamin C, Inflamasi

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by a new type of Coronavirus which is then named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The virus primarily attacks the angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) receptors, primarily attacking the lungs with the main respiratory symptoms such as fever, cough, flu and dyspnea. Transmission occurs through aerosols, droplets and fecal-oral transmission. In severe cases it can cause pneumonia, acute respiratory syndrome, and even death. The immune system has a major role in fighting various types of infections but to make immune cells function properly some supplements such as vitamin C. This study was written to look specifically at the effect of vitamin C on the body's response as a process of prevention and treatment of COVID-19. **Methods:** This study uses a systematic review study method that uses online-based databases including PubMed, Science Direct, and Cochrane between 2010 and 2020. The journal review was conducted on 334 scientific journals and found 10 journals that fit the restriction criteria and PICO. **Results:** A review of 10 journals found that vitamin C is able to accelerate the healing process, modulate inflammatory cytokines, and reduce organ damage in research objects and has the potential to improve recovery in patients infected with COVID-19. **Conclusion:** The use of vitamin C in sufferers of COVID-19 may be clinically feasible in its treatment and prevention.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Immunomodulator, Vitamin C, Inflammatory

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 adalah coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Ada setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Masa inkubasi rata-rata mulai dari lima sampai enam hari dengan masa inkubasi terpanjang dua minggu. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian (KEMENKES, 2020).

WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020 (Yang, et al., 2020). SARS-CoV-2 terutama menyerang paru-paru dengan menghasilkan gejala utama pernapasan seperti demam, batuk, flu, dan dyspnea. Virus ini terutama menyerang reseptor enzim-2 pengubah

angiotensin (ACE2) di paru-paru (Wang, et al., 2020). Penularan dari manusia ke manusia merupakan cara penularan yang paling dapat diterima yaitu melalui aerosol, droplet dan penularan melalui *fecal-oral* juga telah diklarifikasi (Rothan & Byrareddy, 2020).

Informasi menunjukkan sampai tanggal 7 Oktober 2020, dari 216 Negara kasus global sebanyak 17.660.523 terkonfirmasi COVID-19, dan 680.894 kasus kematian. Sedangkan di Indonesia Pemerintah telah mengumumkan 311.176 kasus konfirmasi COVID-19, 11.374 kasus meninggal dan 236.437 kasus sembuh dari 424 kabupaten/kota di seluruh 34 provinsi (KEMENKES, 2020).

Sampai saat ini belum ada pengobatan farmakologis khusus untuk melawan COVID-19 (Chen, et al., 2020). Sehingga dengan mengedukasi masyarakat untuk menyesuaikan gaya hidup sehat dan mengonsumsi lebih banyak makanan sehat akan lebih membantu untuk memerangi pandemi COVID-19 ini (Savarino, et al., 2003). Sistem kekebalan memiliki peran utama dalam melawan berbagai jenis infeksi

tetapi untuk membuat kekebalan sel yang berfungsi dengan baik diperlukan beberapa suplemen seperti vitamin C (Guidance, 2020). Vitamin ini memiliki peran utama dalam menjaga kekebalan fungsi sel (Maggini, et al., 2007).

Vitamin C bermanfaat untuk mengatasi beberapa komplikasi seperti pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), kegagalan multi organ, badai sitokin, dan kerusakan sel yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan infeksi virus lainnya (Mehrtens, et al., 2017). Vitamin C bertindak sebagai antioksidan kuat dan membantu mengais semua jenis sel yang rusak, itulah sebabnya vitamin C dianggap membantu dalam SARS-CoV-2 dan infeksi virus lainnya (Kirchdoerfer, et al., 2016). Mengonsumsi vitamin C secara intravena juga memiliki efek yang kuat untuk menurunkan terjadinya infeksi virus (Fowler, et al., 2017).

Kajian ini merupakan kajian untuk melihat secara khusus pengaruh dari vitamin C terhadap respon tubuh manusia sehingga penting dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan pemberian suplemen

vitamin C sebagai proses pencegahan dan pengobatan COVID-19.

METODE

Desain penelitian ini menggunakan metode studi *systematic review*. *Systematic review* adalah ringkasan literatur kedokteran yang menggunakan metode ekspilisit dan dapat dibuat kembali untuk mencari secara sistematis, menilai secara kritis, dan mensintesis tentang masalah tertentu. Metode ini mensintesis hasil beberapa studi utama yang terkait satu sama dengan yang lain menggunakan strategi yang mengurangi bias dan kesalahan acak (Gopalakrishnan dan Ganeshkumar, 2013). Lokasi pencarian artikel review yang digunakan pada *systematic review* kali ini ditujukan untuk seluruh ras dan etnis di dunia. Limitasi batas waktu pencarian berupa jurnal yang terbit pada tahun 2010-2020.

Pencarian artikel review yang digunakan pada *systematic review* ini menggunakan database berbasis *online* meliputi *PubMed*, *Science Direct*, dan *Cochrane*, untuk mencari jurnal *evidence based medicine* dengan kata kunci pencarian

COVID-19 or SARS-CoV-2 or *Coronavirus*, *Cytokine storms*, CRP (*C-Reactive protein*), *Immunomodulator*, *Inflammatory*, *Interleukin*, dan Vitamin C atau *Ascorbid acid*.

Proses analisis data dimulai dengan ekstraksi data dengan membuat tabel yang berisi: nama penulis, tahun, desain, sampel, negara, metode, lama intervensi, intervensi, pembandingan, hasil.

Langkah penelitian ini mengacu pada protokol *systematic review* yaitu (Lianeres-Espinos, *et al*, 2018):

1. Merumuskan pertanyaan klinis dengan metode PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*).
2. Memakai kriteria inklusi dan eksklusi
3. Mencari jurnal pada *e-database/search engine* dan menggunakan kata kunci yang dikehendaki.
4. Menyaring abstrak jurnal dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).
5. Analisis hasil studi secara naratif (kualitatif) dengan ekstraksi data.

Variabel yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada jurnal penelitian

yang sesuai dengan kriteria restriksi serta menggunakan PICO (*patient, intervention, comparison, outcome*) (Tabel 1) sebagai sarana untuk menentukan ketentuan jurnal yang digunakan.

Tabel 1. PICO

PICO	Keterangan
<i>Patient</i>	Sampel dengan atau tanpa penyakit saluran pernapasan terutama COVID-19
<i>Intervention</i>	Suplementasi vitamin C pada <i>experimental study</i>
<i>Comparison</i>	Sampel tanpa pemberian vitamin C pada proses pengobatan atau dengan plasebo
<i>Outcome</i>	Proses penyembuhan atau sitokin inflamasi atau kerusakan organ

Kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini meliputi:

1. Jurnal penelitian yang didalamnya mencakup dua atau lebih kata kunci pencarian pada database pencarian.
2. Penelitian asli pada sampel dengan atau tanpa penyakit saluran pernapasan yang

bertujuan untuk menganalisa proses penyembuhan atau pencegahan.

3. Penelitian dengan menilai kadar sitokin inflamasi.
4. Penelitian dengan menilai kerusakan organ.
5. Penelitian merupakan *experimental study* seperti studi *Randomised controlled trial*, *Quasi-Randomised controlled trial*, dan *Non-Randomised controlled trial*.

Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah Jurnal penelitian diluar publikasi.

Definisi operasional dalam variabel penelitian ini meliputi:

1. Jurnal penelitian yang melingkupi dua atau lebih kata kunci pencarian pada database pencarian : artikel penelitian jurnal yang didalamnya terdapat dua atau lebih kata kunci pencarian yang telah ditentukan dalam penelitian systematic review ini
2. Jurnal Penelitian diluar publikasi : artikel penelitian jurnal yang tidak terdapat dalam database pencarian

3. Proses penyembuhan : suatu penanda yang dapat menggambarkan keadaan seseorang pada suatu penyakit
4. Sitokin inflamasi : protein yang dihasilkan oleh sistem imun tubuh sebagai penanda proses inflamasi\
5. Kerusakan organ : suatu keadaan terjadinya kerusakan organ yang ditandai oleh indikator tertentu untuk menilai kualitas rusaknya suatu organ.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Pencarian

Hasil pencarian menunjukkan temuan jurnal sebanyak 334 jurnal dan sebanyak 16 jurnal tersaring untuk dilakukan tinjauan lebih lanjut. Dari 16 jurnal tersebut, terpilih jurnal sejumlah 10 yang termasuk dalam kriteria (Gambar 1).

2. Karakteristik Artikel

Penelitian tentang potensi vitamin C dalam menurunkan kejadian *common cold* pada tentara dilakukan oleh Kim *et al* (2020) dari Korea yang dipublikasikan dalam *British Medical*

Journal (BMJ) menggunakan desain studi *Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial* (RCT) dengan jumlah sampel yang masuk dalam studi sebanyak 1444 partisipan yaitu tentara yang terdaftar di Pusat Pelatihan Tentara Korea selama 30 hari dari 12 Februari hingga 13 Maret 2018.

Dalam penelitian mengenai pengaruh vitamin C pada peradangan dan biomarker metabolik pada orang dewasa yang dipublikasi dalam *Dove Press Journal* (DPJ), Ellulu *et al* (2015) melakukan studi kepada 64 pasien obesitas, yang hipertensi dan /atau diabetes dan memiliki tingkat biomarker inflamasi yang tinggi, dari pusat perawatan kesehatan primer di kota Gaza, Palestina, digunakan studi *Open-label, parallel, Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan intervensi yang dilakukan selama 8 minggu.

Pada tahun 2019, Fowler *et al* menilai perubahan dalam kegagalan organ yang dinilai dengan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dan biomarker inflamasi plasma

(kadar protein C-reaktif) kepada pasien dengan sepsis dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan menggunakan studi *Multicenter, Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial* (RCT) yang dipublikasikan dalam *Journal of Applied Managerial Accounting* (JAMA) dilakukan dari September 2014 hingga November 2017 di Amerika Serikat.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Bohlooli *et al* (2012) di Iran dalam *Journal of Sports Medicine* tentang pengaruh suplementasi vitamin C dosis sedang pada peroksidasi lipid yang diinduksi latihan, kerusakan otot, dan inflamasi kepada enam belas orang sehat, tidak merokok, dan tidak terlatih, digunakan studi *Randomized placebo-Controlled, Trial* (RCT) dan pemeriksaan dilakukan dengan pengambilan sampel darah sebelum suplementasi, 2 jam setelah suplementasi (segera sebelum latihan), segera, 2 dan 24 jam setelah latihan.

Penelitian yang membahas tentang penggunaan *High-dose*

Intravenous Vitamin C (HDIVC) untuk pengobatan COVID-19 dalam *British Medical Journal* (BMJ) dengan studi *Multicenter, Randomized placebo-Controlled Trial* (RCT) dilakukan oleh Liu *et al* (2020) di Wuhan, Hubei, China kepada 54 peserta dalam penelitian dengan menilai hasil primer adalah hari tanpa ventilasi dalam 28 hari pengamatan (IMVFD28) dan hasil sekunder adalah kematian 28 hari, kegagalan organ, dan perkembangan inflamasi. Uji coba dilakukan dari 14 Februari 2020 hingga 30 September 2020.

Dalam studi *Randomized placebo-Controlled, and single-blind Trial* (RCT) yang dilakukan oleh Chang *et al* (2020) di Iraq dalam *Chest Journal* menunjukkan jumlah sampel sebanyak 80 pasien dengan sepsis atau syok septik. Hasil utama adalah 28 hari penyebab kematian, dan hasil sekunder adalah perlindungan organ. Penelitian dihentikan setelah analisis tengah semester.

Di USA, Johnston *et al* (2014) melakukan studi dengan meneliti dampak

vitamin C pada aktivitas fisik dan infeksi saluran pernafasan selama puncak musim dingin menggunakan desain studi *Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial* (RCT) dengan sampel sebanyak 28 orang dalam penelitian selama delapan minggu yang dipublikasikan dalam *Nutrients Journal*.

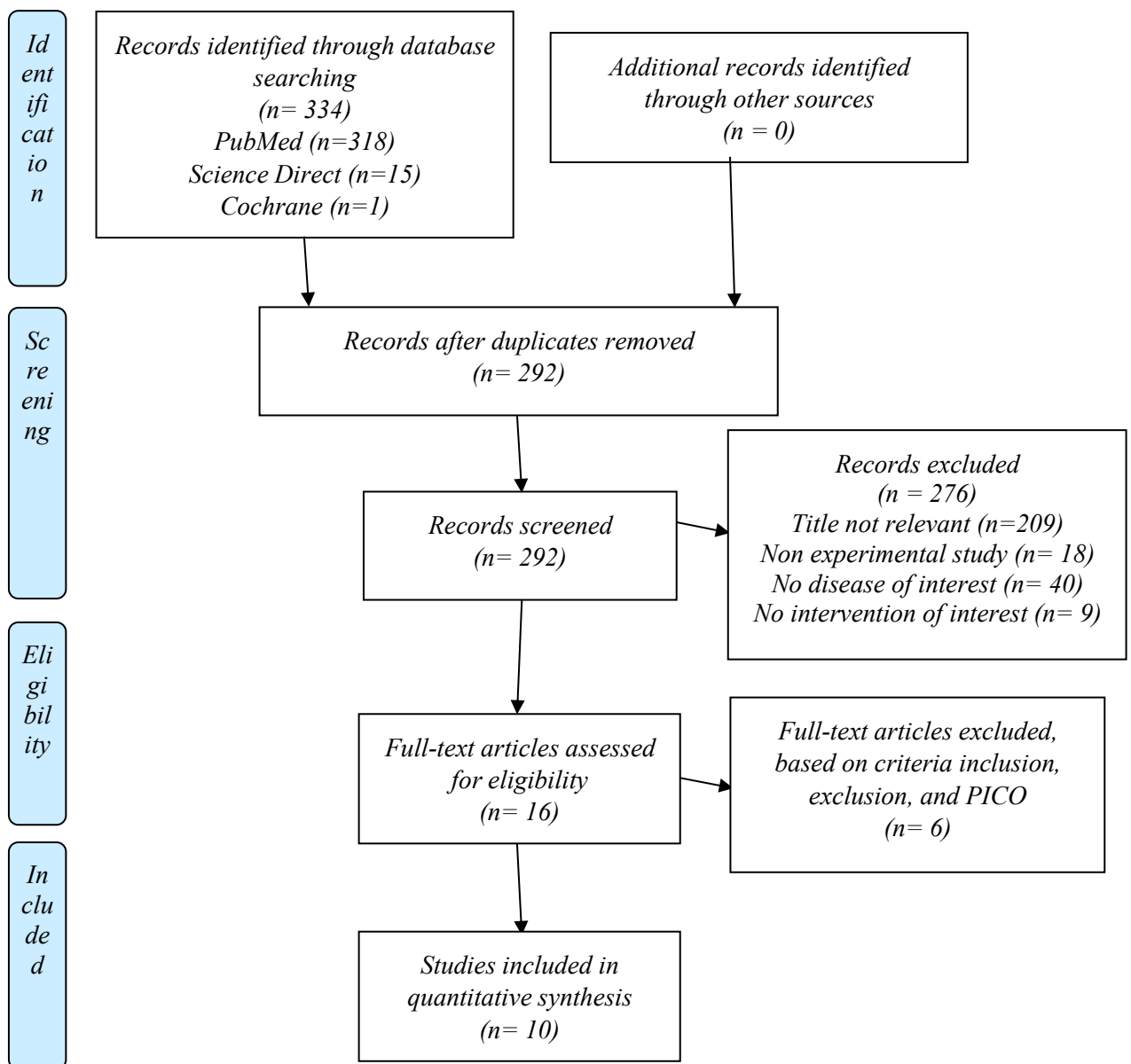
Dari Slovakia, Garaiova *et al* (2015) dalam *European Journal of Clinical Nutrition* meneliti tentang probiotik dan vitamin C untuk pencegahan infeksi saluran pernapasan pada anak-anak pada 33 anak pra-sekolah dengan studi *Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial* (RCT) selama 6 bulan.

Penelitian oleh Constantini *et al* (2011) melakukan uji tentang Pengaruh vitamin C pada infeksi saluran pernapasan atas pada perenang remaja di Yerusalem, Israel, dengan tujuan untuk menentukan apakah suplementasi vitamin C 1 g / hari mempengaruhi laju, panjang, atau keparahan URI pada perenang remaja yang dipublikasikan dalam *The European Journal of Pediatrics* dengan

lama penelitian selama tiga bulan musim dingin, di antara 39 perenang muda yang kompetitif.

Artikel terakhir dari yang masuk dalam tinjauan literatur ini ditulis oleh Isbaniah *et al* (2011) dari Indonesia menggunakan desain studi *Single-centre, Randomized placebo-Controlled, double-blind, three-arm, and parallel-group*

Trial (RCT) dimana uji dilakukan pada pasien PPOK dengan URTI akut dengan intervensi diberikan sampai hari ke-14 dan analisis dilakukan sebelum dan sesudah pengobatan sampai minggu ke empat dari awal penelitian yang dipublikasikan dalam *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*.



Gambar 1. Flowchart Diagram PRISMA

Tabel 2. Karakteristik Artikel Penelitian

No	Author (Tahun)	Desain Studi	Negara	Metode, Lama Intervensi	Nama Jurnal
1	(Kim, et al., 2020)	<i>Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial (RCT)</i>	Korea	Uji coba acak, terkontrol plasebo, dan tersamar ganda terhadap tentara yang terdaftar di Pusat Pelatihan Tentara Korea selama 30 hari dari 12 Februari hingga 13 Maret 2018.	<i>British Medical Journal (BMJ)</i>
2	(Ellulu, et al., 2015)	<i>Open-label, parallel, Randomized Controlled Trial (RCT)</i>	Gaza, Palestina	Sebanyak 33 pasien diacak menjadi kelompok kontrol dan 31 pasien diacak menjadi kelompok eksperimen. Intervensi dilakukan selama 8 minggu.	<i>Dove Press Journal (DPJ)</i>
3	(Fowler, et al., 2019)	<i>Multicenter, Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial (RCT)</i>	Amerika Serikat	Menilai perubahan dalam kegagalan organ yang dinilai dengan skor <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> dan biomarker inflamasi plasma (kadar protein C-reaktif) diukur pada 0, 48, 96, dan 168 jam. Studi dilakukan dari September 2014 hingga November 2017.	<i>Journal of Applied Managerial Accounting (JAMA)</i>
4	(Bohlooli, et al., 2012)	<i>Randomized placebo-Controlled, Trial (RCT)</i>	Iran	Subjek secara acak dibagi menjadi salah satu dari dua kelompok: 1) Plasebo (P) dan 2) Vitamin C (VC). Sampel darah diambil sebelum suplementasi, 2 jam setelah suplementasi (segera sebelum latihan), segera, 2 dan 24 jam setelah latihan.	<i>Journal of Sports Medicine</i>
5	(Liu, et al., 2020)	<i>Multicenter, Randomized placebo-Controlled Trial (RCT)</i>	Wuhan, Hubei, China	Peserta secara acak akan menerima <i>High-dose Intravenous Vitamin C (HDIVC)</i> yang diencerkan dalam air steril atau plasebo selama 7 hari setelah mendaftar. Hasil utama adalah hari tanpa ventilasi dalam 28 hari pengamatan (IMVFD28), Hasil sekunder adalah kematian 28 hari, kegagalan organ, dan perkembangan inflamasi. Uji coba dilakukan dari 14 Februari 2020 hingga 30 September 2020.	<i>British Medical Journal (BMJ)</i>
6	(Chang, et al., 2020)	<i>Randomized placebo-Controlled, and single-blind Trial (RCT)</i>	Iraq	Uji coba terkontrol acak tersamar tunggal mengevaluasi pengobatan dengan hidrokortison, vitamin C, dan tiamin vs plasebo pada pasien dengan sepsis. Hasil utama adalah 28 hari penyebab kematian, dan hasil sekunder adalah perlindungan organ. Penelitian dihentikan setelah analisis tengah semester.	<i>Chest Journal</i>
7	(Johnston, et al., 2014)	<i>Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial (RCT)</i>	USA	Studi ini meneliti dampak vitamin C pada aktivitas fisik dan infeksi saluran pernafasan selama puncak musim dingin. Pria dewasa sehat bebas rokok (18-35 tahun; BMI <34 kg/m ² ; vitamin C plasma <45 µmol/L) menerima 1000 mg vitamin C setiap hari (n = 15) atau plasebo (n = 13) dalam uji coba delapan minggu secara acak, tersamar ganda.	<i>Nutrients Journal</i>
8	(Garaiova, et al., 2015)	<i>Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial (RCT)</i>	Slovakia	Anak-anak berusia 3-6 tahun, menerima $1,25 \times 10^{10}$ unit pembentuk koloni <i>Lactobacillus acidophilus</i> (CUL21) (NCIMB 30156), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (CUL60) (NCIMB 30157), <i>Bifidobacterium bifidum</i> (CUL20) (NCIMB 30153) dan <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> (CUL34) (NCIMB 30172) ditambah 50 mg vitamin C dengan dasar xylitol atau	<i>European Journal of Clinical Nutrition</i>

				plasebo (xylitol) setiap hari selama 6 bulan.	
9	(Constantini, et al., 2011)	<i>Randomized placebo-Controlled, and double-blind Trial (RCT)</i>	Yerusalem, Israel	Percobaan acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo selama tiga bulan musim dingin, di antara 39 perenang muda yang kompetitif untuk menentukan apakah suplementasi vitamin C 1000mg/ hari mempengaruhi laju, panjang, atau keparahan <i>Upper Respiratory Infections (URI)</i> pada perenang remaja	<i>The European Journal of Pediatrics</i>
10	(Isbaniah, et al., 2011)	<i>Single-centre, Randomized placebo-Controlled, double-blind, three-arm, and parallel-group Trial (RCT)</i>	Indonesia	Uji dilakukan pada pasien PPOK dengan URTI akut. Pasien diberi siprofloksasin selama 7 hari dan tambahan satu tablet <i>Echinacea purpurea (EP)</i> per hari, EP bersama dengan seng, selenium dan asam askorbat (EP+), atau plasebo sampai hari ke-14. Kadar TNF α serum dan interleukin 1 β , 6 dan 10 diukur sebelum dan sesudah pengobatan, hingga minggu ke-4 pasca pengobatan.	<i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i>

Keterangan : PPOK = Penyakit Paru Obstruktif Kronis, URTI = *Upper Respiratory Tract Infection*

Tabel 3. Data Demografi Responden

No	Author (Tahun)	Populasi (jumlah)	Jenis Kelamin (jumlah)		Usia Pasien (Tahun)
			Laki-laki	Perempuan	
1	(Kim, et al., 2020)	1444	1444	0	21 \pm 3
2	(Ellulu, et al., 2015)	72	22	50	50.69 \pm 7.98 (VC) dan 50.67 \pm 9.11 (P)
3	(Fowler, et al., 2019)	167	90	77	54.8 \pm 16.7
4	(Bohlooli, et al., 2012)	16	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	21.5 \pm 0.8 (VC) dan 22.1 \pm 0.6 (P)
5	(Liu, et al., 2020)	54	36	18	67,4 \pm 12,4
6	(Chang, et al., 2020)	80	80	0	59.5 \pm 15.0 (pengobatan) dan 63.7 \pm 12.8 (kontrol)
7	(Johnston, et al., 2014)	28	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	23.0 \pm 3.1 (intervensi) dan 23.2 \pm 4.3 (plasebo)
8	(Garaiova, et al., 2015)	66	34	32	4.9 \pm 0.8 (kombinasi VC) dan 5.0 \pm 0.7 (P)
9	(Constantini, et al., 2011)	39	22	17	13,8 \pm 1,6
10	(Isbaniah, et al., 2011)	105	101	4	65 \pm 8

Keterangan: VC = Vitamin C

Tabel 4. Intervensi dan Hasil Penelitian dari Tinjauan Pustaka

No	Author (Tahun)	Intervensi (Jumlah)	Pembanding (Jumlah)	Outcome	Ringkasan Hasil
1	(Kim, et al., 2020)	Vitamin C 6000 mg /hari (n=695)	Plasebo : Vitamin C 0mg/hari (n=749)	Proses penyembuhan	Kelompok vitamin C memiliki risiko 0.80 kali lebih rendah terkena penyakit pernapasan dibandingkan kelompok placebo dengan nilai $p=0.0419$ (OR: 0.80 (0.64 hingga 0.99)).
2	(Ellulu, et al., 2015)	Vitamin C 500 mg dua kali sehari (n=31)	Kelompok kontrol : tanpa perlakuan (n=33)	Sitokin inflamasi	Setelah 8 minggu pengobatan vitamin C secara signifikan mengurangi kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hs-CRP) dan interleukin 6 (IL-6) (secara keseluruhan: $P<0.001$).
3	(Fowler, et al., 2019)	Vitamin C intravena 50 mg / kg dalam dekstrosa 5% dalam air setiap 6 jam selama 96 jam (n=84)	Plasebo : dekstrosa 5% dalam air setiap 6 jam selama 96 jam (n=83)	Sitokin inflamasi, kerusakan organ	Infus vitamin C selama 96 jam dibandingkan dengan plasebo tidak secara signifikan meningkatkan skor disfungsi organ (SOFA) ($p=0.86$) atau mengubah biomarker inflamasi ($p=0.33$).
4	(Bohlooli, et al., 2012)	Vitamin C 500mg dalam kapsul (n=8)	Plasebo : 500mg lactosa dalam kapsul (n=8)	Sitokin inflamasi, kerusakan organ	<i>Malondealdehyde</i> (MDA) meningkat pada kelompok P setelah latihan ($p<0.05$). <i>Creatinin Kinase</i> (CK) meningkat pada kelompok P setelah 24 jam latihan ($p<0.05$). Tanda peradangan (total leukosit, neutrofil, CRP, dan IL-6) meningkat di keduanya ($p<0.05$).
5	(Liu, et al., 2020)	Vitamin C intravena 24 g / hari (Vitamin C 12g dalam air steril 50mL) (n=26).	Plasebo : 50mL air steril (n=28)	Sitokin inflamasi, proses penyembuhan, kerusakan organ	IMVFD28 adalah 26,5 hari pada HDIVC, dan 10,5 hari pada kelompok placebo ($p=0.56$). Pasien dengan skor SOFA >3 pada kelompok HDIVC menunjukkan penurunan yang signifikan dalam mortalitas 28 hari ($P=0.05$). Selama masa pengobatan 7 hari, PaO_2/FiO_2 pada kelompok HDIVC lebih baik dibandingkan pada kelompok kontrol ($P=0.01$). Selama masa pengobatan 7 hari, PaO_2/FiO_2 pada kelompok HDIVC lebih baik dibandingkan pada kelompok kontrol ($P=0.01$). IL-6 pada kelompok HDIVC lebih rendah dibandingkan pada kelompok placebo ($p=0.04$).
6	(Chang, et al., 2020)	Vitamin C (1500 mg setiap 6 jam selama 4 hari), Hidrokortison (50mg setiap 6 jam selama 7 hari), dan	Plasebo : saline normal (n=40)	Proses penyembuhan, kerusakan organ	Pada kombinasi pengobatan dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan dari perubahan 72 jam dalam skor <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> ($p=0.02$). Dalam analisis subkelompok yang ditentukan sebelumnya, pasien dari subkelompok pengobatan yang didiagnosis dengan sepsis dalam waktu 48 jam menunjukkan kematian yang

		tiamin (200mg setiap 12 jam selama 4 hari) (n=40)			lebih rendah dari pada subkelompok kontrol (P=0.02).
7	(Johnston, et al., 2014)	Vitamin C 1000 mg setiap hari (n=15)	Plasebo (n=13)	Proses penyembuhan	Skor aktivitas fisik sedikit meningkat pada kelompok vitamin C dibandingkan plasebo (p=0.10). Jumlah peserta yang melaporkan episode flu adalah 7 untuk vitamin C dan 11 untuk kelompok plasebo selama delapan minggu percobaan (p=0.04). Durasi episode flu berkurang 59% pada kelompok vitamin C dibandingkan plasebo (p=0.06).
8	(Garaiova, et al., 2015)	Kombinasi vitamin C 150 mg / hari dalam xylitol (n=33)	Plasebo : xylitol (n=33)	Proses penyembuhan	Signifikansi penurunan angka kejadian infeksi saluran pernapasan atas pada kelompok intervensi dibanding kelompok plasebo (URTI; 33%, p=0.002).
9	(Constantini, et al., 2011)	Vitamin C 1000 mg / hari (n=18)	Plasebo (n=21)	Proses penyembuhan	Durasi infeksi saluran pernapasan 22% lebih pendek pada kelompok vitamin C, tetapi perbedaannya tidak bermakna secara statistik. Vitamin C memperpendek durasi infeksi pada perenang pria sebesar 47% (95% CI: - 80% sampai - 14%), tetapi tidak berpengaruh pada perenang wanita (+ 17%, 95% CI: - 38% hingga + 71%). Vitamin C menurunkan durasi dan tingkat keparahan infeksi saluran pernapasan pada perenang pria (masing-masing P=0.003).
10	(Isbaniah, et al., 2011)	<i>Echinacea</i> tunggal (n=36), <i>Echinacea</i> kombinasi : asam askorbat, seng dan selenium (n=37)	Plasebo (n=32)	Sitokin inflamasi, proses penyembuhan	EP kombinasi menghasilkan episode eksaserbasi dengan keparahan yang lebih ringan dan lebih pendek secara signifikan setelah URTI dibandingkan dengan plasebo yang menunjukkan efek sinergis dari <i>Echinacea</i> dan mikronutrien. Pada kelompok EP kombinasi pasien memiliki IL-1 β yang secara signifikan lebih tinggi pada tingkat awal (p=0.01).

Keterangan : SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*, hs-CRP = *high-sensitivity C Reactive Protein*, IMVFD28 = *Invasive Mechanical Ventilation-Free Days in 28 days*, HDIVC = *High-dose Intravenous Vitamin C*, URTI = *Upper Respiratory Tract Infections*, PaO₂/ FiO₂ = Tekanan parsial oksigen/ Fraksi oksigen yang dihirup

Karakteristik jurnal publikasi penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta PICO ditunjukkan pada Tabel 2. Studi dengan metode *Randomised controlled trial* ditemukan sejumlah 10 penelitian. Tujuh dalam 10 penelitian menyebutkan outcome berdasarkan proses penyembuhannya, lima jurnal didalamnya juga menyebutkan berdasarkan sitokin inflamasi, dan empat dalam jurnal menyebutkan berdasarkan hasil kerusakan organ.

3. Data Demografi Responden

Pada setiap penelitian yang masuk dalam tinjauan sistematis ini menunjukkan data demografi responden berupa banyaknya populasi, usia, dan jenis kelamin yang ditunjukkan dalam Tabel 3.

4. Jenis Intervensi dan Hasil

Pada masing-masing jurnal menunjukkan pemberian intervensi dan pembandingan dari setiap kelompok dengan melihat *outcome* untuk mendapatkan hasil yang ditunjukkan pada Tabel 4.

COVID-19 dan Sitokin Inflamasi

Sudah lama dipercaya bahwa sitokin memainkan peran penting dalam imunopatologi selama infeksi virus. Respons imun bawaan yang cepat dan terkoordinasi dengan baik adalah garis pertahanan pertama melawan infeksi virus. Namun, respon imun yang tidak teratur dan berlebihan dapat menyebabkan kerusakan imun pada tubuh manusia (Channappanavar, 2016). Bukti yang relevan dari pasien *human coronavirus* (HCoV) yang sakit parah memberi kesan bahwa tanggapan proinflamasi berperan dalam patogenesis HCoV (Shaw, 2013).

Kadar sitokin dan kemokin serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan MERS berat dibandingkan pasien dengan MERS ringan sampai sedang (Kim, 2016). Peningkatan kadar sitokin dan kemokin serum pada pasien MERS terkait dengan tingginya jumlah neutrofil dan monosit di jaringan paru-paru dan darah tepi pasien, menunjukkan bahwa sel-sel ini mungkin berperan dalam patologi paru (Hosani, 2016). Fenomena serupa telah diamati pada pasien dengan infeksi SARS-

CoV. 27–34 Produksi IFN-I atau IFN- α / β adalah kunci respons pertahanan kekebalan alami melawan infeksi virus, dan IFN-I adalah molekul kunci yang memainkan peran antivirus pada tahap awal infeksi virus (Zang, 2014). Pelepasan IFN yang tertunda pada tahap awal infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV menghalangi respons antivirus tubuh. Setelah itu, sitokin dan kemokin yang meningkat pesat menarik banyak sel inflamasi, seperti neutrofil dan monosit, sehingga terjadi infiltrasi berlebihan dari sel inflamasi ke jaringan paru-paru dan dengan demikian cedera paru. Tampaknya dari penelitian ini bahwa sitokin dan respons kemokin yang tidak diatur dan / atau dibesar-besarkan oleh sel yang terinfeksi SARS-CoV atau yang terinfeksi MERS-CoV dapat memainkan peran penting dalam patogenesis SARS atau MERS.

Percobaan yang dilakukan pada tikus menunjukkan replikasi cepat SARS-CoV pada tikus BALB / c menginduksi pelepasan IFN- α / β , yang disertai dengan masuknya banyak makrofag mononuklear inflamasi patogen (Channappanavar, 2016).

Makrofag mononuklear yang terakumulasi menerima sinyal pengaktifan melalui IFN- α / β reseptor pada permukaannya dan menghasilkan lebih banyak kemoatraktan monosit (seperti CCL2, CCL7, dan CCL12), yang mengakibatkan akumulasi makrofag mononuklear lebih lanjut. Makrofag mononuklear ini menghasilkan peningkatan level sitokin proinflamasi (TNF, IL-6, IL1- β , dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi), sehingga meningkatkan keparahan penyakit. Menipisnya makrofag monosit inflamasi atau menetralkan sitokin inflamasi TNF tikus yang melindungi dari infeksi SARS-CoV yang fatal. Selain itu, IFN- α / β atau sitokin proinflamasi yang diturunkan dari makrofag mononuklear menginduksi apoptosis sel T, yang selanjutnya menghalangi pembersihan virus (Davidson, 2015). Konsekuensi lain dari replikasi virus yang cepat dan respon sitokin / kemokin proinflamasi yang kuat adalah induksi apoptosis pada sel epitel dan endotel paru. IFN- $\alpha\beta$ dan IFN- γ menginduksi infiltrasi sel inflamasi melalui mekanisme yang melibatkan *Fas ligand* (FasL) atau TRAIL – *death receptor 5*

(DR5) dan menyebabkan apoptosis jalan nafas dan sel epitel alveolar (Herold, 2011). Apoptosis sel endotel dan sel epitel merusak mikrovaskuler paru dan penghalang sel epitel alveolar dan menyebabkan kebocoran vaskuler dan edema alveolar, yang akhirnya menyebabkan hipoksia dalam tubuh. Oleh karena itu, mediator inflamasi memainkan peran utama dalam patogenesis ARDS.

ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV atau MERS-CoV. Sekarang diketahui bahwa beberapa sitokin proinflamasi (IL-6, IL-8, IL-1 β , *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, dan *reactive oxygen species*) dan kemokin (seperti CCL2, CCL-5, IFN γ - protein 10 yang diinduksi (IP-10), dan CCL3) semuanya berkontribusi pada terjadinya ARDS (Cameron, 2011). Hasil ini mendukung sudut pandang bahwa, setelah infeksi SARS-CoV, titer virus yang tinggi dan disregulasi respons sitokin / kemokin menyebabkan badai sitokin inflamasi. Badai sitokin inflamasi disertai

dengan perubahan imunopatologis di paru-paru.

Tingkat ekspresi IL-1B, IFN- yang tinggi γ , IP-10, dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) telah terdeteksi pada pasien dengan COVID-19. Sitokin inflamasi ini dapat mengaktifkan respons sel T helper tipe 1 (Th1) (Huang, 2020). Aktivasi Th1 adalah peristiwa kunci dalam aktivasi kekebalan tertentu (Marchingo, 2020). Namun, tidak seperti pasien SARS, pasien dengan COVID-19 juga mengalami peningkatan kadar sitokin yang dikeluarkan sel Th2 (seperti IL-4 dan IL-10), yang menghambat respons peradangan. Tingkat serum IL-2R dan IL-6 pada pasien dengan COVID-19 berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit (yaitu, pasien yang sakit kritis > pasien yang sakit parah > pasien biasa) (Chen, 2020). Penelitian lain menemukan bahwa, dibandingkan dengan pasien COVID-19 dari bangsal umum, pasien di unit perawatan intensif (ICU) menunjukkan peningkatan kadar serum faktor perangsang koloni granulosit, IP-10, MCP-1, makrofag inflamasi protein-1A, dan TNF- α . Studi di

atas menunjukkan bahwa badai sitokin berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit (Huang, 2020).

Sebuah laporan tentang pneumonia terinfeksi virus corona tipe baru yang parah menunjukkan bahwa 37 pasien (71,2%) membutuhkan ventilasi mekanis, dan 35 pasien (67,3%) menderita ARDS. Selain itu, kematian pasien usia lanjut dengan ARDS meningkat secara signifikan (Yang, 2020). Perubahan patologis inti pada ARDS adalah kerusakan jaringan paru dan interstitial yang disebabkan oleh infiltrasi sel inflamasi nonspesifik (Force, 2012). Pelepasan sitokin lokal yang berlebihan adalah faktor penentu yang menginduksi perubahan patologis dan manifestasi klinis ini (Douda, 2011).

Pada COVID-19, badai sitokin inflamasi terkait erat dengan perkembangan dan perkembangan ARDS. Tingkat serum sitokin meningkat secara signifikan pada pasien dengan ARDS, dan derajat peningkatan berkorelasi positif dengan angka kematian (Parsons, 2021). Badai sitokin juga merupakan faktor kunci dalam menentukan perjalanan klinis dari

kegagalan multi-organ ekstrapulmoner (Stockman, 2016). Gejala tersebut menjelaskan sebagian dari tanda-tanda kegagalan organ luar paru (seperti peningkatan enzim hati dan kreatinin) yang terlihat pada beberapa pasien COVID-19 tanpa gagal napas, menunjukkan bahwa badai sitokin inflamasi adalah penyebab kerusakan jaringan dan organ ekstrapulmoner.

Singkatnya, infeksi virus korona tipe baru menyebabkan badai sitokin inflamasi pada pasien. Badai sitokin menyebabkan ARDS atau kegagalan multi organ ekstrapulmoner dan merupakan faktor penting yang menyebabkan eksaserbasi COVID-19 atau bahkan kematian (Ormani, 2020).

Patogenesis COVID-19 dalam Vitamin C

Virus menyebabkan infeksi yang sering dikaitkan dengan karakteristik modifikasi redoks dari stres oksidatif. Perubahan dalam homeostasis redoks dalam sel yang terinfeksi adalah salah satu peristiwa penting di patogenesis infeksi virus pernapasan di semua fase penyakit,

berkontribusi pada reaksi inflamasi yang parah dan selanjutnya kerusakan jaringan (Malya, 2019). Redoks juga berubah menjadi bilangan teroksidasi memainkan peran penting dalam aktivasi berbagai jalur sel itu dibajak oleh virus untuk memastikan replikasi dan penekanannya respon imun pasien.

Virus menggunakan beberapa strategi untuk memanipulasi mesin sel inang untuk keuntungan mereka. Diantaranya, ketidakseimbangan intraseluler keadaan redoks yang disebabkan oleh virus dapat memainkan peran penting dalam memodulasi aktivitas beberapa jalur pensinyalan. Oksidatif ketidakseimbangan yang disebabkan oleh infeksi virus (Fraternale, 2016), ikatan reseptor ligan atau badai sitokin dapat menyebabkan oksidasi lokal residu reaktif dari protein sensitif redoks. Peningkatan oksidatif stres menyebabkan respon inflamasi sistemik karena meningkat produksi sitokin, berkontribusi pada ARDS, patologi kunci dalam kematian yang tinggi dari infeksi virus pernapasan akut (Fowler, 2017). Terlepas dari peran antivirus sitokin

pada infeksi saluran pernapasan, kelebihan produksi mereka selama badai sitokin lebih merusak ke jaringan paru-paru daripada virus itu sendiri.

Sebagai mekanisme pertahanan imunologi yang umum, imun sel menanggapi infeksi asing dengan memproduksi sejumlah besar *reactive oxygen species* (ROS) untuk menghancurkan organisme yang menyerang (Gouleh, 2011). Pemeriksaan patologis dan histologis sebelumnya menunjukkan hal itu Coronavirus dan influenza menyebabkan regulasi turun yang signifikan sistem antioksidan saluran napas, yang menyebabkan cedera paru-paru yang mematikan dan kematian akibat ARDS karena kerusakan oksidatif (Chen, 2020). Otopsi patologi virus corona baru mirip dengan ARDS yang diinduksi virus lainnya. Dalam laporan 29 pasien dengan SARS-CoV-2 pneumonia, 27 (93%) menunjukkan peningkatan C reaktif protein sensitivitas tinggi (hs-CRP), penanda cedera stres oksidatif (Wilson, 2013).

Vitamin esensial ini memiliki peran besar dalam aktivitas antivirus dan

peningkatan kekebalan. Telah terbukti bahwa vitamin C adalah faktor penting dalam produksi interferon tipe I selama respon imun antivirus (Kim, 2013). Vitamin C juga telah terbukti meningkatkan regulasi sel *natural killer* (NK) dan aktivitas limfosit T sitotoksik baik *in vitro* maupun *in vivo* (Carr, 2016) dan dapat digunakan sebagai inaktivasi agen untuk memperbaiki virus rabies (Madhusudana, 2014). Penelitian lain telah menggunakan ini vitamin sebagai agen inaktivasi baik untuk virus RNA dan DNA, mengurangi infektivitas virus. Selain itu, vitamin C dapat mendetoksifikasi produk virus yang menghasilkan nyeri dan peradangan (Zarubaev, 2017). Bukti telah menunjukkan efektivitas vitamin C dalam mengobati pneumonia dan infeksi karena efek penghambatan langsungnya pada patogen (Chen, 2014). Selain itu, vitamin C hadir di lapisan epitel saluran pernapasan yang berfungsi sebagai pelindung mukosa lokal agen, membantu memperbaiki gejala infeksi saluran pernapasan bagian atas (Maggini, 2017).

Vitamin C dosis tinggi mungkin merupakan agen terapeutik yang terbukti tidak hanya memperbaiki stres oksidatif dan peradangan selama infeksi virus corona, tetapi juga menekan replikasi virus dan meningkatkan pertahanan kekebalan antivirus dan fungsi adrenal.

Vitamin C dalam Aplikasi Klinis Manusia pada Infeksi Virus

Dalam sebuah penelitian yang melihat dampak vitamin C pada stres oksidatif dan peradangan pada *community-acquired pneumonia* (CAP), *common infectious disease*, peneliti mengukur nilai termasuk *reactive oxygen species* (ROS), kerusakan DNA, aktivitas *superoxide dismutase* (SOD), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α) dan interleukin-6 (IL-6) pada pasien dengan CAP. Hasilnya menunjukkan itu pasien dengan CAP parah secara signifikan meningkatkan ROS, kerusakan DNA, TNF α dan IL-6, tetapi secara signifikan menurunkan SOD (Chen, 2014). Pemberian vitamin C memperbaiki ketidakseimbangan redoks dengan mengurangi stres oksidatif dan biomarker pro-inflamasi, juga memberikan manfaat

terapeutik pada pasien dengan CAP parah dan jenis pneumonia lainnya. Antioksidan dan sifat anti-inflamasi pada vitamin C telah ditunjukkan di banyak studi, menunjukkan efikasi dalam mencegah kerusakan paru-paru dan melindungi terhadap kerusakan organ lain seperti jantung, ginjal dan hati pada hewan model stres oksidatif (Andrades, 2011). Dalam hal ini dapat memanfaatkan fungsi keluarga dalam proses pencegahan penyakit infeksi saluran pernapasan terutama COVID-19 karena telah dibuktikan dalam penelitian menunjukkan fungsi keluarga yang tidak sehat peluang anak balitanya menderita infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) lebih besar daripada keluarga yang memiliki fungsi keluarga yang sehat (Romadhon & Haptianingsih, 2017).

SIMPULAN DAN SARAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular terutama menyerang paru-paru dengan gejala utama pernapasan seperti demam, batuk, flu, dan dyspnea. Sampai saat ini belum ada pengobatan farmakologis khusus

untuk melawan COVID-19. Dari 10 hasil penelitian dalam tinjauan sistematis menunjukkan potensi vitamin C dalam penyembuhan penyakit COVID-19 dengan berbagai mekanismenya sehingga penggunaan vitamin C pada penderita penyakit COVID-19 mungkin layak secara klinis dalam pengobatan maupun pencegahannya.

Adapun saran yang dapat ditindaklanjuti berdasarkan tinjauan sistematis ini, yaitu:

1. Bagi masyarakat harus selalu mencari informasi tentang kegunaan vitamin C sebagai imunomodulator terhadap pasien terinfeksi COVID-19.
2. Bagi teman sejawat selalu pertimbangkan penggunaan vitamin C dalam proses pengobatan pasien terinfeksi COVID-19 guna memenuhi kebutuhan dan memodulasi proses inflamasi pasien.
3. Bagi peneliti dapat melakukan riset lebih lanjut guna memastikan kegunaan dan keuntungan vitamin C dalam proses pengobatan pasien terinfeksi COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, Sukandar, D. & Muawanah, A., 2015. Aktivitas Antioksidan dan Kandungan Komponen Bioaktif Sari Buah Namnam. *Jurnal Kimia Valensi*, 2(1), pp. 130-136.
- Anderson, R. M., Heesterbeek, H., Klinkenberg, D. & Hollingsworth, T. D., 2020. How Will Country-based Mitigation Measures Influence The Course of The COVID-19 Epidemic. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 10228(395), pp. 931-934.
- Andrades, M. et al., 2011. Antioxidant Treatment Reverses Organ Failure in Rat Model of Sepsis: Role of Antioxidant Enzymes Imbalance, Neutrophil Infiltration, and Oxidative Stress. *J Surg Res*, Issue 167, pp. 307-313.
- Anjardiani, L., 2004. Analisis Pola Konsumsi Buah Lokal dan Buah Impor pada Konsumsi Rumah Tangga di Kecamatan Banjar Selatan Banjarmasin. *Jurnal Ilmiah Ilmu-ilmu Pertanian Universitas Lambung Mangkurat*, Agustus. Volume 2.
- Bohlooli, S., Nia, F. R., Babaei, P. & Roohi, B. N., 2012. Influence of Vitamin C Moderate Dose supplementation on Exercise-Induced Lipid Peroxidation, Muscle Damage and Inflammation. *Journal of Sports Medicine*, Issue 65, pp. 187-197.
- Cameroon, M. J. et al., 2008. Human Immunopathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Virus Res*, 1(133), pp. 13-19.
- Carr, A. et al., 2017. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Critical Care*, 1(21), p. 300.
- Chang, P. et al., 2020. Combined Treatment With Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Chest Journal*, I(158), pp. 174-182.
- Channappanavar, R. et al., 2019. IFN-I Response Timing Relative to Virus Replication Determines MERS Coronavirus Infection Outcomes. *J Clin Invest*, Issue 130, pp. 3625-3639.
- Channappanavar, R. et al., 2016. Disease-Promoting Effects of Type I Interferons in Viral, Bacterial, and Coinfections. *J Interf Cytokine Res Offic J Int Soc Interf Cytokine*, IV(35), p. 252-264.
- Chen, H. et al., 2020. Clinical Characteristics and Intrauterine Vertical Transmission Potential of COVID-19 Infection in Nine Pregnant Women: A Retrospective Review of Medical Records. *Global Burden Disease*, 395(10226), pp. 809-815.
- Chen, L. et al., 2020. Analysis of Clinical Features of 29 Patients With 2019 Novel Coronavirus Pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis*, Issue 43.
- Clark & Stephanie, 2007. Comparing Milk: Human, Cow, Goat & Commercial Infant Formula. Washington: Washington State University.
- Constantini, N. W. et al., 2011. The Effect of Vitamin C on Upper Respiratory Infections in Adolescent Swimmers: A Randomized Trial. *The European Journal of Pediatrics*, Issue 170, pp. 59-63.
- Cook, J. D. & Reddy, M. B., 2001. Effect of Ascorbic Acid Intake on Nonheme-iron Absorption from A Complete Diet. *Am. J. Clin. Nutr*, 1(73), pp. 93-98.
- Davidson, S., Maini, M. K. & Wack, A., 2015. Disease-Promoting Effects of Type I Interferons in viral, Bacterial, and Coinfections. *J Interf Cytokine Res Offic J Int Soc Interf Cytokine*, 4(35), pp. 252-264.
- Doremalen, V. N., Bushmaker, T. & Morris, D., 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, Volume 382, pp. 1564-1567.
- Douda, D. N., Jackson, R., Grasemann, H. & Palaniyar, N., 2011. Innate Immune Collectin Surfactant Protein D Simultaneously Binds Both Neutrophil Extracellular Traps and Carbohydrate ligands and Promotes Bacterial Trapping. *J Immunol Baltimore*, 4(187), pp. 1856-1865.
- Drosten, C. et al., 2013. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East Respiratory Syndrome

- Coronavirus Infection. *Lancet Infect Diseases*, 9(13), pp. 745-751.
- Duerbeck, N. B., Dowling, D. D. & Duerbeck, J. M., 2016. Vitamin C: Promises Not Kept. *Obstet. Gynecol. Surv*, Volume 71, pp. 187-193.
- Elfarina, R., 1998. Mempelajari Sistem Pengendalian Mutu pada Proses Produksi Minuman berkarbonasi dan Minuman Konsentrasi Sari Buah Kasus PT Suba Indah. Bogor, Departemen Teknologi Pangan dan Gizi Fakultas Teknologi Pertanian IPB.
- Ellulu, M. S. et al., 2015. Effect of Vitamin C on Inflammation and Metabolic Markers in Hypertensive and/or Diabetic Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *Dove Press Journal (DPJ)*, Issue 9, pp. 3405-3412.
- Fehr, A. R. & Perlman, S., 2015. Coronavirus: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol*, Volume 1282, pp. 1-5.
- Force, T., 2012. Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 23(307), pp. 2526-2533.
- Fowler, A. A. et al., 2019. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *Journal of Applied Managerial Accounting (JAMA)*, 322(13), pp. 1261-1270.
- Fowler, A. et al., 2017. Intravenous Vitamin C as Adjunctive Therapy for Enterovirus/rhinovirus Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *World Journal of Critical Care Medicine*, 1(6), pp. 80-85.
- Fraternale, A., Paoletti, M. F. & Casabianca, A., 2016. Anti-Viral and Immunomodulatory Properties of New Pro-Glutathione (GSH) Molecules. *Curr Med Chem*, Volume 13, pp. 1749-1755.
- Garaiova, I. et al., 2015. Probiotics and Vitamin C for The Prevention of Respiratory Tract Infections in Children Attending Preschool: A Randomised Controlled Pilot Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, Issue 69, p. 373-379.
- Ghouleh, A., Khoo, N. K. & Knaus, U. G., 2011. Oxidases and Peroxidases in Cardiovascular and Lung Disease: New Concepts in Reactive Oxygen Species Signaling. *Free Radic Biol Med*, Issue 51, pp. 1271-1288.
- Grace, C., 2020. Manifestasi Klinisdan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19. *Medical Journal of Lampung University*, Volume 9, pp. 49-55.
- Gropper, S. S., Smith, J. L. & Groff, J. L., 2005. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 4th ed. Wadsworth: Thomson Wadsworth.
- Hemilia, H., 2017. Vitamin C and Infections. *Nutrients*, April, 4(9), p. 339.
- Herold, S. et al., 2008. Lung Epithelial Apoptosis in Influenza Virus Pneumonia: The Role of Macrophage-Expressed TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand. *J Exper Med*, Issue 13, pp. 3065-3077.
- Hosani, F. et al., 2016. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of A Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in The United Arab Emirates. *Am J Pathol*, III(186), pp. 652-658.
- Huang, C. et al., 2020. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. 24 January.
- Huang, K. J., Su, I. J. & Theron, M., 2015. An interferon-G-related Cytokine Storm in SARS Patients. *J Med Virol*, Issue 75, pp. 185-194.
- Isbaniah, F. et al., 2011. Echinacea Purpurea Along with Zinc, Selenium and Vitamin C to Alleviate Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from A Randomized Controlled. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Issue 36, p. 568-576.
- Johnston, C. S., Barkyoub, G. M. & Schumacher, S. S., 2014. Vitamin C Supplementation Slightly Improves Physical Activity Levels and Reduces Cold Incidence in Men with Marginal Vitamin C Status: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients Journal*, Issue 6, pp. 2572-2583.

- KEMENKES, 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). 5 ed. Jakarta: KEMENKES RI.
- Kim, E. S. et al., 2016. Clinical Progression and Cytokine Profiles of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Korean Med Sci*, 11(31), pp. 1717-1725.
- Kim, T. K., Lim, H. R. & Byun, J. S., 2020. Vitamin C Supplementation Reduces the Odds of Developing a Common Cold in Republic of Korea Army Recruits: Randomised Controlled Trial. *British Medical Journal*, Issue 0, pp. 1-7.
- Kirchdoerfer, R. et al., 2016. Pre-fusion Structure of A Human Coronavirus Spike Protein. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 531(17200), pp. 118-121.
- Liu, F. et al., 2020. High-Dose Vitamin C Infusion for The Treatment of Critically Ill COVID-19: A Multicentre Randomised Controlled Trial. *British Medical Journal (BMJ)*, Issue 10, pp. 1-23.
- Madhusudana, S. N., Shamsundar, R. & Seetharaman, S., 2014. In Vitro Inactivation of The Rabies Virus by Ascorbic Acid. *Int J Infect Dis*, Issue 8, pp. 21-25.
- Maggini, S., Wintergerst, E., Beveridge, S. & Hornig, D., 2007. Selected Vitamins and Trace Elements Support Immune Function by Strengthening Epithelial Barriers and Cellular and Humoral Immune Responses. *The British Journal of Nutrition*, 1(98), pp. 25-29.
- Malyla, V., Dua, K. & Singhvi, G., 2019. Increasing Complexity and Interactions of Oxidative Stress in Chronic Respiratory Diseases: An Emerging Need for Novel Drug Delivery Systems. *Chem Biol Interact*, pp. 168-178.
- Massey, L. K., Liebman, M. & Kynast-Gales, S., 2005. Ascorbate Increases Human Oxaluria and Kidney Stone Risk. *J Nutrition*, 7(135), pp. 1673-1677.
- McGoogan, J. & Wu, Z., 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China : Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), pp. 1239-1242.
- Mehrtens, J. et al., 2017. Hypovitaminosis C and vitamin C Deficiency in Critically Ill Patients Despite Recommended Enteral and Parenteral Intakes. *Critical Care*, 11 December, 21(300), pp. 1-10.
- Mitmesser, S. H., Ye, Q., Evans, M. & Combs, M., 2016. Determination of Plasma and Leukocyte Vitamin C Concentrations in A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial with Ester-C. *Singerplus*, 1(5), p. 1161.
- Moser, M. & Chun, O., 2016. Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies. *Int. J. Mol. Sci*, 17(1328).
- Murray, 2014. Farmakope Indonesia Edisi V. 5 ed. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Nakashima, I., Kato, M. & Akhan, A. A., 2020. Redox-Linked Signal Transduction Pathways for Protein Tyrosine Kinase Activation. *Antioxid Redox Signal*. Volume 4, pp. 517-531.
- Nangbes, J. G. et al., 2012. Titrimetric Determination of Ascorbic Acid Levels in Some Citrus Fruits of Kurgawi, Plateau State Nigeria. *Journal of Applied Chemistry*, Volume 7, pp. 1-3.
- Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S., 2020. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, Issue 4683.
- Parson, P. et al., 2015. Lower Tidal Volume Ventilation and Plasma Cytokine Markers of Inflammation in Patients With Acute Lung Injury. *Critical Care Med*, 1(33), pp. 1-232.
- PDPI, 2020. Panduan Praktik Klinis: Pneumonia 2019-nCoV. Jakarta: s.n.
- Qing, y., Wang, B. & Mao, J., 2020. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection* 80, p. 607-613.
- Romadhon, Y. A. & Haptianingsih, B. Y., 2017. Hubungan Antara Fungsi Keluarga dengan Kejadian Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) pada Anak

- Balita di Puskesmas Kartasura. pp. 1-10.
- Rothan, H. & Byrareddy, S., 2020. The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *Journal of Autoimmunity*, Issue 102433, p. 109.
- Savarino, A., Boelaert, J., Cassone, A. & Majori, G., 2003. Effects of Chloroquine on Viral Infections: an Old Drug Against Today's Diseases. *Global Burden Disease*, 3(11), pp. 722-727.
- Shaw, A. C., Goldstein, D. R. & Montgomery, R. R., 2013. Age-Dependent Dysregulation of Innate Immunity. *Nature Rev Immunol*, 12(13), p. 875–887.
- Wang, D. et al., 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*, 11(323), pp. 1061-1069.
- Wang, H. & Ma, S., 2018. The Cytokine Storm and Factors Determining The Sequence and Severity of Organ Dysfunction in Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Am J Emerg med*, 6(26), pp. 711-715.
- Whitney, E. & Rolfes, S. R., 2005. *Understanding Nutrition*. 10 ed. Wadsworth: Thomson Wadsworth.
- Widhi, A. A. D., 2011. Efektivitas Pemberian Ekstrak Jahe Merah (Zingiber officinale roscoe varr Rubrum) Dalam Mengurangi Nyeri Otot Pada Atlet Sepak Takraw.
- Yang, J. et al., 2020. Prevalence of Comorbidities and its Effects in Patients Infected with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal Infection*, Volume 94, pp. 91-95.
- Zarubaev, V., Slita, A., Lavrentyeva, I. & Smirnov, V., 2017. Protective Activity of Ascorbic at Influenza Infection. *Infektsiia Immunitet*, Issue 7, pp. 319-326.
- Zhang, Y. et al., 2014. Analysis of Serum Cytokines in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infect Immun*, 8(72), pp. 4410-4415.