



## TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

# Tinjauan Pustaka: Pengaruh Vitamin C, Vitamin D, dan Zinc Terhadap COVID-19

Eva Hikmatul Damayanti\*<sup>1</sup>, Catarina Budyono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*Korespondensi:

ehdamayanti@gmail.com

### Abstrak

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) adalah virus corona yang baru muncul, sangat menular, dan bersifat patogen. Hingga saat ini belum ada terapi definitif untuk infeksi SARS-CoV2 yang dikenal dengan COVID-19. Terapi suportif yang dapat dilakukan adalah pemberian suplementasi vitamin dan mineral dengan konsumsi vitamin C, vitamin D, dan Zinc. Beberapa penelitian menunjukkan pemberian vitamin C secara oral dan intravena dapat mengurangi peningkatan risiko komplikasi, mengurangi tingkat keparahan, mengatasi gejala maupun meningkatkan prognosis pasien dengan COVID-19. Vitamin D diketahui memiliki efek positif terhadap sistem imun tubuh dengan cara meredam proses inflamasi berlebihan. Zinc berpotensi mengurangi risiko infeksi SARS-CoV-2 dan memperpendek durasi dan tingkat keparahan penyakit.

**Kata Kunci:** vitamin C, vitamin D, Zinc, COVID-19

## PENDAHULUAN

Sebelum tahun 2003, terdapat 2 virus corona manusia yaitu Human Coronavirus (HCoV)-229E dan HCoV-OC43, yang menyebabkan penyakit ringan. Namun, kemunculan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) mengubah pandangan dunia karena virus corona dapat menyebabkan infeksi yang mengancam jiwa. Tahun 2019 jenis virus ini menjadi pandemi dan menyebabkan banyak kematian dan dikenal dengan istilah COVID-19.<sup>14</sup>

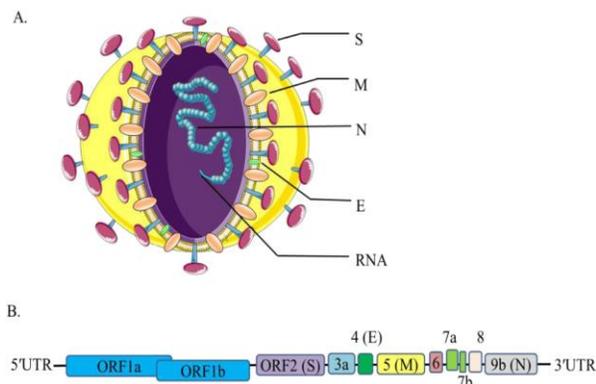
SARS-CoV-2 menimbulkan ancaman kesehatan dan ekonomi masyarakat yang tak terduga di seluruh dunia.<sup>12</sup> Pada 27 Juni 2020, SARS-CoV-2 telah menginfeksi lebih dari 9,65 juta orang, dengan 491.115 kematian dilaporkan dari 215 negara dan wilayah, di mana ada 2.407.590 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi dan 124.161 kematian di Amerika Serikat saja. Rekombinasi, alel mutator, dan ketahanan mutasi adalah beberapa mekanisme evolusi yang membuat virus corona mampu memperluas jangkauan inangnya, termasuk manusia.<sup>14</sup> Oleh karena itu, pemahaman mengenai virologi virus corona pada tingkat

struktural sangat penting karena ancaman kesehatan dari virus zoonosis ini bersifat konstan dan berjangka panjang.<sup>15</sup>

Rekomendasi standar untuk mencegah penyebaran infeksi ialah melalui cuci tangan secara teratur menggunakan sabun dan air bersih, menerapkan etika batuk dan bersin, menghindari kontak secara langsung dengan ternak dan hewan liar, serta menghindari kontak dekat dengan siapapun yang menunjukkan gejala penyakit pernapasan seperti batuk dan bersin.<sup>14</sup> Pencegahan COVID 19 terkait bidang gizi yaitu konsumsi vitamin C, vitamin D, dan Zinc.<sup>6,8,10</sup>

## COVID-19

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARSCoV-2. Virus SARS-CoV-2 merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm dan termasuk dalam genus betacoronavirus. Hingga saat ini, penyebaran virus SARS-CoV2 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 (**Gambar 1**).<sup>13</sup>



**Gambar 1.** Struktur dan genom dari severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). (A) terdapat 4 struktur protein: spike (S) surface glycoprotein (ungu); membrane (M) protein (orange); nucleocapsid (N) protein (biru); and envelope (E) protein (hijau). RNA ditunjukkan di N protein. (B) Urutan genom The SARS-CoV-2 yaitu 5' UTR (ORF1a/b)–struktur proteins [spike (S)–envelope (E)–membrane (M)–nucleocapsid (N)] –UTR (sumber: Li, H. et al., 2021).

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm dan termasuk dalam genus betacoronavirus. Hingga saat ini, penyebaran virus SARS-CoV-2 terjadi dari manusia ke manusia sebagai sumber transmisi utama.<sup>15</sup>

Salah satu karakteristik dari COVID19 adalah peningkatan dari produksi sitokin. Pada kasus berat, COVID-19 dapat meningkatkan sitokin inflamatori seperti IL1 $\beta$ , 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 $\alpha$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  yang kemudian dapat menyebabkan kondisi yang disebut sebagai badai sitokin.<sup>12,14</sup>

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 Th 1 yang kemudian dapat mensekresi GM-CSF yang kemudian dapat

menginduksi CD14 dan CD 16 dengan meningkatkan kadar IL-6 dan mempercepat proses peradangan.<sup>12,15</sup> Kondisi ini dapat menginsiasi sepsis dan ARDS, gagal napas, syok, gagal organ mutipel hingga kematian.<sup>21</sup>

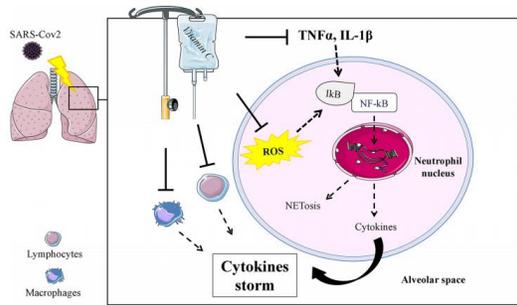
Hingga saat ini belum ada terapi definitif untuk infeksi COVID-19. Tatalaksana yang dapat dilakukan adalah terapi simptomatik dan terapi oksigen. Namun beberapa institusi terdapat beberapa rekomendasi pemberian terapi antivirus seperti Remdesivir, Favipiravir, maupun Uminefovir.<sup>12,14</sup> Pemberian antibiotik pada kasus COVID-19 dapat dibenarkan bila didapatkan kecurigaan adanya infeksi sekunder dan bersifat sedini mungkin. Pemberian kortikosteroid juga dapat diberikan pada kasus berat.<sup>23</sup> 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.<sup>6,2,3</sup>

## VITAMIN C

Vitamin C berperan sebagai antioksidan yang mampu mendonor elektron, sehingga melindungi biomolekul penting yang rusak oleh oksidasi hasil metabolisme tubuh, paparan racun dan polutan.<sup>9,13</sup> Vitamin C juga merupakan kofaktor untuk biosintesis, gen pengatur dan enzim dioksigenase. Vitamin ini sudah lama dikenal sebagai kofaktor untuk lisis dan prolyl hidroksilase. Vitamin C meningkatkan kolagen, carnitine, catecholamines, amidated peptides, dan menurunkan badai sitokin pada COVID 19.<sup>17</sup>

## PENGARUH VITAMIN C TERHADAP COVID-19

Mekanisme jalur intravena dari Vitamin C yang dapat menghambat TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (Inter-Leukin-1 $\beta$ ), ROS, limfosit, dan makrofaag. Vitamin C dapat memodulasi fungsi spesifik dari neutrofil dengan cara menghambat pembentukan Neutrofil Extracellular Trap (NETosis) dan mengurangi produksi sitokin di alveolar space. Efek pengurangan badai sitokin ini juga dapat dispekulasikan karena berkurangnya limfosit dan makrofag (**Gambar 2**).<sup>7</sup>



**Gambar 2.** ROS adalah reactive oxygen species (spesies oksigen reaktif); NFκB adalah nuclear transcription factor kappa B (faktor transkripsi kappa B); tanda ⊥ adalah inhibisi; garis putus-putus adalah pengurangan efek atau produksi; IA=Intravena Administration=jalur intravena, IL= Inter-leukin (sumber: Cerullo, G. et al., 2020).

**Badai Sitokin (Cytokine Storm) COVID-19.** Ketika seseorang yang sudah memiliki potensi sitokin rilis kemudian terinfeksi dengan virus COVID-19, maka sitokin rilis seolah diaktifkan, maka terjadi pelepasan sitokin yang tidak terkendali atau badai sitokin. Badai sitokin menciptakan peradangan yang melemahkan pembuluh darah di paru dan dan akhirnya menciptakan masalah sistemik yang dapat mengakibatkan kerusakan pada seluruh organ.<sup>7</sup> Badai sitokin di paru maka paru akan dipenuhi oleh cairan dan sel-sel imun seperti makrofag yang pada akhirnya dapat menyebabkan penyumbatan jalan napas kemudian menimbulkan sesak napas dan bahkan dapat menyebabkan kematian.<sup>6,7,17</sup>

Kandungan vitamin C intraseluler dalam sel imun tergantung pada ketersediaan plasma. Pada orang dewasa sehat kandungan vitamin C dalam leukosit dapat dijenhkan dengan asupan vitamin C minimal 100 mg per hari, melalui makanan, memperoleh konsentrasi masing-masing sekitar 3,5 dan 1,5 mmol/L, dalam limfosit, monosit dan neutrofil.<sup>7</sup> Hasil yang diperoleh pada tikus dan mencit menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C oral mungkin berguna dalam mengurangi kerentanan terhadap pneumonia virus dan berpotensi dalam mengurangi perkembangan ARDS.<sup>6</sup>

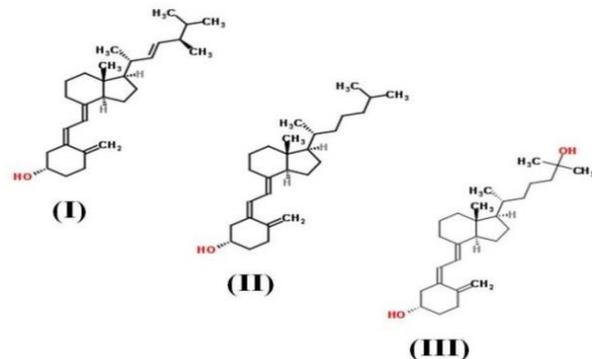
Efek infus vitamin C tampaknya memberikan hasil yang berbeda pada mortalitas dalam kaitannya dengan jenis pasien kritis yang terlibat, terutama bila pemberiannya berhubungan

dengan obat lain. Dari sudut pandang ini, dua penelitian retrospektif menunjukkan bahwa vitamin C (1,5 g setiap 6 jam), dalam kombinasi dengan hidrokortison (50 mg setiap 6 jam), dan tiamin (200 mg setiap 12 jam) dapat secara dramatis mengurangi kematian sebesar 56% pada pasien ICU dengan pneumonia berat dan sebesar 79% pada sepsis berat, dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima vitamin C dan tiamin.<sup>26,27</sup>

Sebuah studi menarik tentang penggunaan vitamin C oral pada subyek diabetes dilaporkan oleh Mason et al. Ini menunjukkan peningkatan ekspresi SVCT2 sekitar dua kali lipat di otot rangka setelah suplementasi vitamin C (1.000 mg selama 4 bulan) pada orang dengan DMT2, dengan peningkatan konsentrasi otot vitamin C dan penurunan stres oksidatif otot.<sup>28</sup>

## VITAMIN D

Vitamin D adalah nama generik untuk senyawa yang menunjukkan aktivitas biologis kolekalsiferol (vitamin D3). Kolekalsiferol adalah sumber nutrisi utama vitamin D dan terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan. Sebagian besar vitamin D3 (diperkirakan sekitar 80%, namun tergantung pada paparan sinar matahari) diproduksi secara endogen di kulit dari 7-dehidrokolesterol oleh aksi sinar UV. Diet juga dapat mengandung 25-hydroxy kolekalsiferol (25OHD3) dan sejumlah kecil dihidroksi kolekalsiferol (1,25(OH)2D3) (**Gambar 3**).<sup>5</sup>



**Gambar 3.** Struktur kimia dalam bentuk makanan alami vitamin D: (I) ergokalsiferol(vitamin D2), (II) kolekalsiferol (vitamin D3), (III) 25-hidroksi-kolekalsiferol. (sumber: Brenner, H., 2021).



Sebagian besar orang membutuhkan vitamin D dalam makanan untuk mencapai tingkat serum yang direkomendasikan, yaitu lebih besar dari 30 ng/mL (75 nmol/L).<sup>4</sup>

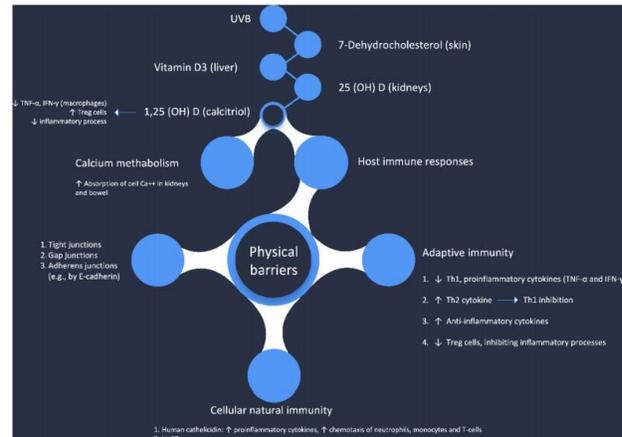
## MEKANISME VITAMIN D

Vitamin D3 diproduksi di kulit dari 7-dehydrokolesterol oleh iradiasi UV, yang memecahkan cincin B untuk membentuk pra-D3. Isomerisasi pra-D3 ke D3 atau dengan paparan UV menjadi takisterol dan lumisterol. D3 dikeluarkan lebih banyak dari kulit, terikat pada DBP. Hati dan jaringan lain memetabolisme vitamin D, baik dari kulit atau konsumsi oral, bentuk sirkulasi utama enzim vitamin D memiliki aktivitas 25-hidroksilase, tetapi CYP2R1 merupakan yang paling penting. 25OHD dimetabolisme lebih lanjut menjadi 1,25(OH)2D terutama di ginjal, oleh enzim CYP27B1, meskipun jaringan lain termasuk berbagai sel epitel, sistem imun, dan kelenjar paratiroid mengandung aktivitas enzimatik ini.<sup>20</sup>

1,25(OH)2D adalah bentuk hormonal utama vitamin D yang bertanggung jawab untuk sebagian besar tindakan biologis. Produksi 1,25(OH)2D di ginjal dikontrol dengan ketat, dirangsang oleh hormon paratiroid, dan dihambat oleh kalsium, fosfat dan FGF23. Produksi ekstrarenal 1,25(OH)2D seperti pada keratinosit dan makrofag dirangsang terutama oleh sitokin seperti faktor nekrosis tumor alfa (TNF $\alpha$ ) dan interferon gamma (IFN $\gamma$ ). 1,25(OH)2D mengurangi level 1,25(OH)2D dalam sel terutama dengan merangsang katabolisme melalui induksi CYP24A1, 24-hidroksilase. 25OHD dan 1,25(OH)2D dihidroksilasi pada posisi 24 oleh masing-masing enzim membentuk 24,25(OH)2D dan 1,24,25(OH)3D.<sup>8</sup>

24-hidroksilasi umumnya merupakan langkah pertama dalam katabolisme metabolit aktif dan menjadi produk akhir asam *calcitric*. CYP24A1 juga memiliki aktivitas 23-hidroksilase yang mengarah ke produk berbeda. Pada manusia, aktivitas 24-hidroksilase mendominasi. CYP24A1 diinduksi oleh 1,25(OH)2D, yang berfungsi sebagai mekanisme umpan balik untuk menghindari keracunan vitamin D. Dalam makrofag, CYP24A1 hilang atau rusak, dalam situasi seperti penyakit granulomatosa seperti sarkoidosis di mana produksi makrofag 1,25(OH)2D meningkat sehingga dapat mengakibatkan hiperkalsemia dan

hiperkalsiuria karena peningkatan 1,25(OH)2D (**Gambar 4**).<sup>9</sup>



**Gambar 4.** Radiasi UVB menghasilkan 7-dehydrokolesterol di kulit, sehingga dihasilkan vitamin D3. Setelah reaksi ini, vitamin D3 atau vitamin D oral kemudian diubah di hati menjadi 25(OH)D dan kemudian, di ginjal atau organ lain, menjadi metabolit hormonal. 1,25(OH)2D (kalsitriol). Calcitriol memasuki reseptor inti vitamin D, mengikat dengan DNA. Pengikatan ini memungkinkan interaksi langsung dengan sekuens pengatur di dekat gen target, di mana kompleks aktif kromatin secara genetik dan epigenetik berkontribusi untuk memodifikasi hasil transkripsi. Kalsitriol berkontribusi untuk mengatur konsentrasi kalsium serum melalui umpan balik dengan hormone paratiroid (PTH), dan langkah ini memodifikasi banyak fungsi penting dalam tubuh (sumber: Giuseppe, M., Giovanni, P., & Simone, N., 2020).

## PENGARUH VITAMIN D TERHADAP COVID-19

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 belum sepenuhnya dapat dipahami.<sup>8</sup> Tetapi berdasarkan mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV didapatkan adanya keterlibatan sel T dan sel B melalui antigen presentation cells (APC). Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke APC. Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I, walaupun molekul MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas



humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus.<sup>5,8</sup>

Vitamin D memiliki beberapa mekanisme yang dapat mengurangi risiko infeksi virus dan mikroba. Pada dasarnya mekanisme itu terdiri dari 3 kategori yaitu barrier fisik, kekebalan alami seluler, dan kekebalan adaptif/didapat.<sup>17</sup> Vitamin D meningkatkan kekebalan alami seluler dengan cara menginduksi peptida antimikroba, yang meliputi human cathelicidin, LL-37, 1,25-dihydroxyvitamin D dan defensins. Cathelicidin berperan menghambat langsung aktivitas mikroba termasuk bakteri gram-positif, gram-negatif, virus yang mempunyai atau tidak mempunyai enveloped, dan fungi. Virus RNA akan meningkatkan aktivitas vitamin D secara langsung di epitel saluran nafas dengan meningkatkan ekspresi cathelicidin. Selain itu vitamin D akan meningkatkan sekresi hydrogen peroksida di sel monosit. Selain itu vitamin D membantu mempertahankan tight junction, gap junction, dan adherens junction melalui mekanisme E-cadherin, dimana pada infeksi virus ketiga fungsi junction tadi terganggu.<sup>18</sup>

Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) berperan pada aksis ACE2 / Ang (1-7) / MasR dengan akibat peningkatan ekspresi Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2).<sup>13,20</sup> ACE2 adalah enzim yang menempel pada permukaan luar (membran) sel di beberapa organ, seperti paru-paru, arteri, jantung, ginjal, dan usus. ACE2 bekerja mengkatalisis perubahan angiotensin II (suatu vasokonstriktor peptida) menjadi angiotensin 1-7 (suatu vasodilator).<sup>2</sup> ACE2 adalah reseptor sel inang yang bertanggungjawab terhadap infeksi oleh SARS-CoV-2.<sup>4</sup>

Dari perspektif ini, tampaknya vitamin D meningkatkan risiko infeksi COVID-19. Tetapi vitamin D memiliki banyak peran dalam sistem imunitas yang dapat memodulasi reaksi tubuh terhadap infeksi. Defisiensi vitamin D mengurangi kemampuan pematangan makrofag, produksi antigen permukaan spesifik makrofag, produksi enzim asam lisosom fosfatase, dan produksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sehingga kemampuan anti mikroba akan turun.<sup>6</sup> Penelitian lain memperlihatkan bahwa enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase, yang berfungsi untuk mengkatalisasi tahap terakhir dalam sintesis 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25D), serta reseptor vitamin D (RVD) yang memediasi vitamin D, ditemukan dalam jumlah yang besar di dalam

tubuh termasuk paru-paru dan sel-sel sistem imun. Enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase yang diekspresikan oleh epitel saluran napas, makrofag, sel dendrit dan limfosit di saluran pernapasan menunjukkan bahwa vitamin D aktif dapat diproduksi secara lokal di dalam paru, dengan demikian fungsi imun adaptif di dalam paru-paru untuk melawan mikroba patogen dan peradangan, dapat terjadi apabila paru-paru mempunyai cukup 1,25-dihydroxyvitamin D3 aktif.<sup>18</sup>

Vitamin D juga mampu mengurangi badai sitokin yang diinduksi oleh imunitas bawaan (innate immunity).<sup>5</sup> Sistem imunitas bawaan merangsang kedua agen inflamasi baik sitokin pro-inflamasi (seperti TNF  $\alpha$  dan interferon  $\gamma$ ) maupun sitokin anti-inflamasi dalam merespon infeksi bakteri atau virus seperti yang diamati pada pasien dengan infeksi COVID-19. Vitamin D mampu mengurangi produksi Th1 sitokin dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi melalui aktivasi makrofag. Suplementasi vitamin D juga meningkatkan ekspresi gen yang berhubungan dengan antioksidan (glutathione reductase dan glutamatecysteine ligase modifier subunit). Peningkatan produksi glutathione berfungsi sebagai penghambat aktivitas mikroba dan virus. Hal inilah yang menjadikan pertimbangan para peneliti untuk memperkenalkan peranan vitamin D dalam mencegah dan mengobati pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.<sup>5,8</sup>

Kadar vitamin D yang adekuat di dalam tubuh dapat mencegah risiko penyakit saluran nafas atas termasuk infeksi virus influenza dan rhinovirus.<sup>4,5</sup> Pada penelitian metanalisis pada 11 uji klinis acak dengan melibatkan 5660 pasien, didapatkan bahwa vitamin D mempunyai efek protektif terhadap infeksi saluran nafas, dan efek ini lebih baik pada pasien yang mendapatkan dosis tunggal harian (OR=0,51) dibandingkan yang mendapatkan vitamin D bolus (OR=0,86, p=0,01).<sup>4</sup> Pada orang yang berisiko terinfeksi influenza dan COVID-19 dianjurkan untuk mengkonsumsi vitamin D3 sebanyak 10.000 IU/hari selama beberapa minggu untuk meningkatkan kadar 25(OH)D, dan dilanjutkan 5.000 IU/hari. Tujuan yang ingin dicapai adalah kadar vitamin 25(OH)D 40–60 ng/mL. Sebagai terapi COVID-19 vitamin D3 dengan dosis yang lebih tinggi mungkin diperlukan, tetapi masih diperlukan penelitian



(RCT) dengan populasi yang cukup besar untuk membuktikannya.<sup>4,5,8</sup>

Suplementasi vitamin D dapat mengurangi risiko infeksi COVID-19. Dosis vitamin D yang dianjurkan ialah 10.000 IU per hari selama beberapa minggu untuk meningkatkan konsentrasi vitamin D secara cepat dilanjutkan dengan dosis 5.000 IU per hari. Target konsentrasi vitamin D ialah 40-60 ng/mL. Pada pasien yang sudah terinfeksi COVID-19, suplementasi vitamin D dengan dosis yang lebih tinggi mungkin dapat bermanfaat.<sup>7</sup>

Pengukuran kadar vitamin D menunjukkan sebanyak 67,5% pasien mengalami defisiensi atau insufisiensi vitamin D. Hasil serupa juga ditemukan pada studi yang dilakukan di Turki terhadap 149 pasien COVID-19. Sebanyak 22,8% pasien mengalami insufisiensi sementara 69,1% mengalami defisiensi vitamin D. Kadar vitamin D juga ditemukan lebih rendah secara bermakna pada pasien dengan gejala klinis berat dibandingkan yang bergejala ringan. Pasien yang meninggal juga memiliki nilai vitamin D yang lebih rendah dibandingkan pasien yang bertahan hidup.<sup>29</sup>

Pencegahan defisiensi vitamin D pada usia 19–50 tahun dilakukan dengan mengonsumsi suplemen vitamin D dalam bentuk aktif sedikitnya 600 IU/hari sehingga dapat mencegah penyakit tulang dan fungsi otot, tetapi untuk meningkatkan serum 25(OH)D hingga di atas 30 ng/mL direkomendasikan untuk mengonsumsi suplemen vitamin D 1500–2000 IU/hari.<sup>11,14</sup>

## ZINC

Zinc adalah salah satu 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).<sup>1</sup>

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 8-11 mg.<sup>3</sup>

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.<sup>10</sup> 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. Defisiensi dari zinc juga berkaitan dengan peningkatan komorbiditas dan mortalitas pada COVID-19. Sehingga suplementasi zinc dengan dosis 15-45 mg/hari dianjurkan pada pasien dengan infeksi COVID-19.<sup>11</sup>

## ABSORPSI DAN TRANSPORTASI ZINC

Zinc dikatakan sebagai zat gizi mikro karena seng dibutuhkan dalam tubuh dalam jumlah kecil. Sama halnya dengan zat besi, absorpsi seng sangatlah rendah, yaitu dari konsumsi seng sebesar 4-14 mg/hari, hanya 10-40% saja yang di absorpsi. Absorpsi dapat berkurang oleh hadirnya ikatan agen-agen yang mengubah mineral yang tidak dapat diabsorpsi. Zinc di absorpsi di lambung dan usus besar, beberapa seng juga dapat di absorpsi di jejunum. Penyerapan seng dapat ditingkatkan oleh beberapa zat seperti asam sitrat, asam palmitat, dan asam pikolonik. Zat yang dapat menghambat penyerapan zinc yaitu fitat (inositol heksafosfat) dan serat (selulosa).<sup>16</sup>

Tidak seperti zat besi, zinc ada dalam satu-satunya valensi Zn<sup>2+</sup>. Pada orang normal dengan berat badan 70 kg, absorpsi seng sejumlah 1-2 mg/hari yang digunakan antara proses nonsaturable dan saturable. Absorpsi zinc akan lebih efisien dalam jumlah kecil karena dengan status seseorang yang memiliki status zinc rendah akan mengabsorpsi zinc lebih efisien dibanding dengan status zinc yang tinggi.<sup>19</sup>

Konsentrasi secara umum mengatakan bahwa absorpsi zinc memasuki enterosit melibatkan dua proses, yaitu komponen pembawa (a carrier – mediated component) dan secara



difusi (non mediated component).<sup>16</sup> Mekanisme melalui pembawa merupakan mekanisme utama. Mekanisme penyerapan zinc oleh enterosit menunjukkan bahwa kecepatan penyerapan zinc disebabkan ikatan ekstraseluler dari zinc diikuti dengan unternalisasi ligan zinc yang diperantarai oleh entitas molekul yang belum diketahui. Setelah zinc masuk ke dalam enterosit, zinc diikat oleh suatu protein intestinal kaya sistein (Cystein-Rich Intestinal Protein/CRIP). Zinc kemudian ditransfer melintasi sisi serosa enterosit untuk berikatan dengan albumin.<sup>10,11</sup>

Zinc dalam plasma diangkut oleh albumin sebesar 57%, 40% alfa makroglobulin dan 3% oleh molekul dengan berat ligan rendah seperti asam amino. Albumin membawa seng sampai ke hati dan kemudian seng di bentuk kembali serta diedarkan ke dalam sirkulasi alfa 2-makroglobulin. Telah terbukti bahwa penyerapan seng ke dalam sel telah diatur. Zinc yang diserap terlihat seperti media pembawa dan energi bebas, namun mekanisme seng memasuki sel mukosa masih belum diketahui dengan jelas.<sup>11</sup>

Zinc terikat dalam ligan yang mengandung sulfur, nitrogen, atau oksigen. Zinc akan berbentuk kompleks dengan fosfat (PO<sub>2</sub>-), klorida (Cl-), dan karbonat (HCO<sub>3</sub>-) sebagai mana sistein dan histidin. Molekul kecil yang membantu absorpsi atau sekresi zinc dikenal sebagai metallothioneine. Metallothioneine bertanggung jawab terhadap pengaturan konsentrasi seng intraseluler dan untuk detoksifikasi logam berat yang tidak penting. Ketika konsentrasi zinc bebas intraseluler sudah di ambang batas, metallothioneine akan diekspresikan dan kemudian mengikat ion zinc bebas. Metallothioneine juga berpartisipasi dalam respon imun. Total distribusi zinc adalah 20% pada tulang, 63% pada otot, dan 2% pada darah.<sup>10</sup>

## PENGARUH ZINC TERHADAP COVID-19

Berikut adalah beberapa peranan zinc yang diduga berperan dalam. Penyembuhan COVID-19.<sup>1,3</sup>

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 ketidak seimbangan respon imun akibat peningkatan proses inflamasi. Hal ini menyebabkan adanya peningkatan dari kadar C- reactive protein (CRP), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), serta mediator inflamasi lainnya.

Suplementasi zinc profilaksis lebih efektif dari pada proses terapeutik.<sup>23</sup> Hingga 30% dari infeksi pernapasan sehari-hari, yang secara singkat disebut "flu biasa", disebabkan oleh infeksi virus corona.<sup>24</sup> Studi menunjukkan keparahan gejala berkurang, frekuensi berkurang, dan durasi flu biasa setelah pemberian zinc tergantung pada dosis, senyawa zinc, dan waktu mulai setelah gejala awal.<sup>25</sup> Yang paling penting, suplementasi zinc mengungkapkan manfaat yang signifikan dalam berbagai penelitian dan mengurangi 15% mortalitas spesifik pneumonia dan 19% morbiditas pneumonia di negara berkembang.<sup>24</sup>

Sekitar 50% pasien yang meninggal karena COVID-19 memiliki koinfeksi bakteri atau jamur, pentingnya mempertahankan fungsi kekebalan dengan pasokan zinc yang cukup. Dalam percobaan hewan, ditunjukkan bahwa pembatasan seng membuat tikus sangat rentan terhadap infeksi bakteri dengan streptokokus pneumonia. Seperti disebutkan sebelumnya, defisiensi zinc memengaruhi sepertiga populasi dunia dan sebagian



besar subjek dengan COVID-19 berisiko mengalami defisiensi zinc.<sup>23</sup>

Zinc mempengaruhi agregasi dan koagulasi trombosit. Baru-baru ini, hubungan fungsional antara zinc dan produksi ROS dalam trombosit dijelaskan, menunjukkan bahwa seng dapat menurunkan pembentukan trombus dalam konteks klinis. Komplikasi infeksi SARS-CoV2 juga termasuk kerusakan jaringan yang mempengaruhi sistem gastrointestinal, hati, jantung, sistem saraf, ginjal, pembuluh darah, dan kulit.<sup>20</sup>

## KESIMPULAN

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang menjadi masalah utama di dunia saat ini. Pemberian suplementasi vitamin dan mineral dapat membantu proses pencegahan dan penyembuhan dari COVID-19. Salah satu suplementasi yang dapat diberikan adalah Vitamin C, Vitamin D, dan Zinc.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ali, N., Fariha, K. A., Islam, F., Mohanto, N. C., Ahmad, I., Hosen, M. J., & Ahmed, S. (2021). Assessment of the role of zinc in the prevention of COVID-19 infections and mortality: A retrospective study in the Asian and European population. *Journal of medical virology*, 93(7), 4326–4333. <https://doi.org/10.1002/jmv.26932>
2. Annweiler, C., Hanotte, B., Grandin de l'Eprevier, C., Sabatier, J. M., Lafaie, L., & Célarier, T. (2020). Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 204, 105771. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771>
3. Arentz, S., Hunter, J., Yang, G., Goldenberg, J., Beardsley, J., Myers, S. P., Mertz, D., & Leeder, S. (2020). Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review. *Advances in integrative medicine*, 7(4), 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.009>
4. Bergman P. (2021). The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *Journal of internal medicine*, 289(1), 131–133. <https://doi.org/10.1111/joim.13158>
5. Brenner H. (2021). Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths-Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention Studies Calls for Immediate Action. *Nutrients*, 13(2), 411. <https://doi.org/10.3390/nu13020411>
6. Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
7. Cerullo, G., Negro, M., Parimbelli, M., Pecoraro, M., Perna, S., Liguori, G., Rondanelli, M., Cena, H., & Giuseppe D. (2020). The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. Italy: University of Pavia. Doi 10.3389/fimmu.2020.574029
8. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988.
9. Giuseppe, M., Giovanni, P., & Simone, N. (2020). Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. doi: 10.1186/s12948-020-00139-0
10. Hoang, B. X., Shaw, G., Fang, W., & Han, B. (2020). Possible application of high-dose vitamin C in the prevention and therapy of coronavirus infection. *Journal of global antimicrobial resistance*, 23, 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.09.025>
11. Joachimiak M. P. (2021). Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(1), e0008895. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008895>
12. Kumar, A., Kubota, Y., Chernov, M., & Kasuya, H. (2020). Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Medical hypotheses*, 144, 109848. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109848>
13. Li, H., Liu, S. M., Yu, X. H., Tang, S. L., & Tang, C. K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
14. Milani, G. P., Macchi, M., & Guz-Mark, A. (2021). Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients*, 13(4), 1172. <https://doi.org/10.3390/nu13041172>
15. Mittal, A., Manjunath, K., Ranjan, R. K., Kaushik, S., Kumar, S., & Verma, V. (2020). COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS pathogens*, 16(8), e1008762. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>
16. Li, H., Liu, S. M., Yu, X. H., Tang, S. L., & Tang, C. K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
17. Pal, A., Squitti, R., Picozza, M., Pawar, A., Rongioletti, M., Dutta, A. K., Sahoo, S., Goswami, K., Sharma, P., & Prasad, R. (2021). Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biological trace element research*, 199(8), 2882–2892. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02437-9>
18. Simonson W. (2020). Vitamin C and coronavirus. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, 41(3), 331–332. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.05.002>



19. Teshome, A., Adane, A., Girma, B., & Mekonnen, Z. A. (2021). The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in public health*, 9, 624559.  
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.624559>
20. Wessels, I., Rolles, B., & Rink, L. (2020). The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 11, 1712.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01712>
21. Yisak, H., Ewunetei, A., Kefale, B., Mamuye, M., Teshome, F., Ambaw, B., & Yideg Yitbarek, G. (2021). Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk management and healthcare policy*, 14, 31–38. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S291584>
22. Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 215, 108427.  
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
23. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. (2013) 18:CD001364. doi: 10.1002/14651858.CD001364.pub4
24. Isaacs D, Flowers D, Clarke JR, Valman HB, MacNaughton MR. Epidemiology of coronavirus respiratory infections. *Arch Dis Child*. (1983) 58:500–3. doi: 10.1136/adc.58.7.500
25. Wang MX, Win SS, Pang J. Zinc supplementation reduces common cold duration among healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials with micronutrients supplementation. *Am J Trop Med Hyg*. (2020). doi: 10.4269/ajtmh.19-0718
26. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim MH, Kim KU, et al. hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care* (2018) 47:211–8. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.07.004
27. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* (2017) 151:1229–38. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036
28. Mason SA, Della Gatta PA, Snow RJ, Russell AP, Wadley GD. Ascorbic acid supplementation improves skeletal muscle oxidative stress and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes: Findings of a randomized controlled study. *Free Radic Biol Med* (2016) 93:227–38. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.006
29. Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25(OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging*. (2020);5:1-8.