



Akreditasi PB IDI-3 SKP

Potensi Suplemen dalam Tatalaksana COVID-19

Lydia Febriana

Medical Department, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan pandemi penyakit baru; berbagai studi dilakukan untuk menemukan terapi yang tepat. Beberapa suplemen juga diteliti potensinya dalam upaya pencegahan ataupun terapi adjuvan COVID-19, antara lain: vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin B kompleks, *zinc*, *selenium*, *n-asetilsistein*, *quercetin*, dan melatonin.

Kata kunci: Antioksidan, COVID-19, mineral, suplemen, vitamin

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a new disease pandemic. Several studies are being conducted to find effective therapeutic options. Several supplements are also recommended for their potential in preventing and as adjuvant therapy for COVID-19, including: vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin B complex, *zinc*, *selenium*, *n-acetylcysteine*, *quercetin*, and melatonin. **Lydia Febriana. The Role of Supplements in COVID-19 Management.**

Keywords: Antioxidant, COVID-19, mineral, supplement, vitamin

PENDAHULUAN

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) atau *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dengan cepat menjadi pandemi global. COVID-19 merupakan penyakit baru, sehingga berbagai studi dilakukan untuk menemukan pilihan terapi yang bermanfaat, seperti yang terdaftar di *ClinicalTrials.gov*.^{1,2} Remdesivir merupakan satu-satunya terapi yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat.³ Beberapa suplemen juga diajukan potensinya dalam upaya pencegahan ataupun terapi adjuvan COVID-19.^{1,2}

PATOGENESIS COVID-19

Pandemi SARS-CoV-2 terjadi lebih cepat dan hebat dibanding infeksi *coronavirus* sebelumnya. Hal tersebut dipengaruhi oleh afinitas ikatan antara SARS-CoV-2 dan sel inang yang lebih kuat dibanding *coronavirus* lainnya, sehingga penularan lebih mudah terjadi terutama pada saluran pernapasan, dari orang ke orang.⁴ SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel inang melalui ikatan antara

protein S (*spike*) virus dan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), selanjutnya terjadi fusi virus ke dalam sel inang dengan bantuan *protease* sel inang. Virus melepaskan RNA ke dalam sitosol sel inang dan terjadilah proses replikasi sel virus dengan peranan *polimerase* dan *protease* virus. Selama virus menginvasi dan bereplikasi dalam sel inang, terjadi juga respons dalam sel inang, berupa pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu stres oksidatif, selanjutnya terjadi pelepasan berbagai sitokin proinflamasi serta aktivasi kaskade inflamasi atau yang dikenal dengan badai sitokin, yang berperan pada progresivitas penyakit COVID-19.⁵

Terapi yang potensial bermanfaat untuk COVID-19 antara lain: mempunyai efek antivirus (mempengaruhi perlekatan dan fusi virus, serta replikasi virus), antioksidan (mengatasi stres oksidatif dan mengaktifkan antioksidan endogen), antiinflamasi (mengatasi sitokin proinflamasi dan badai sitokin), imunomodulator (meningkatkan kerja dan regulasi sistem imun), dan efek

mengatasi gangguan vaskular (mengatasi disfungsi endotel dan koagulopati, serta mengontrol *renin angiotensin system/RAS*).^{1,5}

POTENSI SUPLEMEN UNTUK COVID-19

Peran suplemen vitamin, mineral, ataupun antioksidan sedang diteliti, baik untuk pencegahan di kalangan kelompok berisiko tinggi maupun sebagai terapi adjuvan COVID-19.¹ Suplemen yang akan dibahas pada artikel ini antara lain: vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin B kompleks, *zinc*, *selenium*, *N-asetilsistein*, *quercetin*, dan melatonin.

Vitamin C

Vitamin C sudah lama dikenal mempunyai fungsi sebagai antioksidan, berperan dalam sintesis kolagen, mempunyai efek antiinflamasi, dan berperan dalam meningkatkan fungsi sistem imun.⁶ Peran vitamin C dalam sistem imun antara lain: mendukung proliferasi neutrofil, monosit dan fagosit, meningkatkan kemotaksis dan kemampuan fagosit neutrofil, meningkatkan aktivitas makrofag, dan menurunkan pembentukan *neutrophil*

Alamat Korespondensi email: lydia.febriana@kalbe.co.id



extracellular traps (NETs).^{7,8} Dalam studi CITRIS-ALI, terdapat perbedaan mortalitas, bebas ICU sampai 28 hari, dan lama perawatan sampai 60 hari pada pasien sepsis dan gangguan pernapasan yang diberi infus vitamin C dosis tinggi dibandingkan plasebo.⁹

Vitamin C terakumulasi dalam leukosit, dengan konsentrasi 50-100 kali lipat lebih tinggi daripada dalam plasma.⁸ Selama infeksi, vitamin C dalam leukosit digunakan dengan cepat untuk menangkal *reactive oxygen species* (ROS), sehingga dapat terjadi deplesi vitamin C. Gangguan keseimbangan antara antioksidan dan pembentukan ROS dapat mempengaruhi jalur pensinyalan yang melibatkan faktor transkripsi proinflamasi, seperti *nuclear factor* κ B (NF- κ B). Peningkatan kadar ROS menyebabkan aktivasi NF- κ B yang memicu kaskade inflamasi. Efek penghambatan NF- κ B dapat berpotensi pada terapi terhadap infeksi virus seperti SARS-CoV-2.⁸

Vitamin D

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang dapat disintesis melalui konversi *dehydrocholesterol* di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet B (UVB) dan dapat juga diperoleh dari sumber makanan.⁸ Peran vitamin D dalam sistem imun dapat dilihat baik pada imunitas bawaan maupun adaptif.⁸ Pada imunitas bawaan, vitamin D berperan dalam menginduksi pelepasan peptida antimikroba (*cathelicidin* dan *defensin*) dan menjaga integritas kait antar sel (*cell junction*).⁸ Sedangkan pada imunitas adaptif, vitamin D mempunyai aktivitas imunomodulator dengan mensupresi respons *T helper type-1* (Th1), menurunkan sitokin proinflamasi, dan mempercepat induksi sel T *regulator*, sehingga berperan dalam menurunkan badai sitokin.^{6,8} Pada patogenesis COVID-19, badai sitokin berpengaruh pada progresivitas penyakit.⁵

Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko insidens dan keparahan COVID-19.¹⁰ Suatu studi telah menyatakan kemungkinan hubungan signifikan antara rata-rata kadar vitamin D dan jumlah kasus positif COVID-19 serta tingkat kematian pada COVID-19.¹⁰ Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada lanjut usia (lansia), pasien dengan hipertensi, diabetes, dan obesitas yang semuanya terkait dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19.⁷ Pada pasien COVID-19 berat dapat ditemukan *acute lung*

injury (ALI), *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), atau koagulopati.^{6,8,11} Defisiensi vitamin D dapat mempercepat sistem renin-angiotensin (RAS) yang berpengaruh pada fungsi dan kerusakan paru. Selain itu, defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko trombotik.^{6,8}

Vitamin E

Stres oksidatif adalah salah satu mekanisme patologis yang memicu ARDS akibat COVID-19.⁵ Vitamin E adalah antioksidan poten larut dalam lemak yang dapat melindungi asam lemak tak jenuh ganda (PUFA/*polyunsaturated fatty acids*) di membran sel dari oksidasi atau peroksidasi lipid.¹² Selain itu, efek imunomodulator vitamin E ditemukan baik pada imunitas bawaan maupun adaptif, yaitu terhadap makrofag, sel dendritik, *natural killer cell* (sel NK), limfosit T dan B.¹² Vitamin E dapat menurunkan produksi *prostaglandin E2* (PGE2) oleh makrofag dan menghambat aktivitas *cyclooxygenase2* (COX2).¹² Dalam regulasi maturasi dan fungsi dari sel dendritik juga diperlukan peran vitamin E.¹² Pada imunitas adaptif, vitamin E juga berperan pada proliferasi sel limfosit T dan meningkatkan respons antibodi.¹² Aktivitas sel NK juga dikatakan berkurang pada kondisi vitamin E rendah.^{12,13} COVID-19 seperti kebanyakan infeksi saluran pernapasan akibat virus, memiliki kecenderungan menginfeksi subjek dengan kondisi immunosupresi, seperti yang menderita penyakit kronik dan lansia.¹³ Meski defisiensi jarang terjadi, suplementasi vitamin E telah terbukti meningkatkan fungsi sistem imun tubuh dan mengurangi risiko infeksi saluran pernapasan dan infeksi beberapa virus dan bakteri, terutama pada lansia.¹⁴

Vitamin B Kompleks

Defisiensi vitamin B1 (*thiamine*) pada otak menginduksi overekspresi sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan kematian sel saraf dan inflamasi.¹³ Selain itu, *thiamine* berperan pada jalur antioksidan NADPH dan *gluthathione*, serta pada regulasi NF- κ B.¹³ *Thiamine* menurunkan risiko mortalitas pasien kritis karena dapat menghambat sintesis laktat.¹³ Pada suatu studi, penggunaan *thiamine* intravena bersama vitamin C dosis tinggi dan *hydrocortisone* dapat menurunkan mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis.¹⁵ *Thiamine* mungkin juga bermanfaat pada pasien COVID-19 dengan sepsis.¹³

Vitamin B2 (*riboflavin*) dan B7 (*biotin*) mempunyai efek meningkatkan aktivasi sel T, imunoregulator, dan menurunkan sitokin proinflamasi.¹³ Vitamin B3 (*niacin*) berperan menurunkan sitokin proinflamasi, menghambat aktivasi NF- κ B, serta berperan pada jalur antioksidan NADPH dan *gluthathione*.¹³ Sedangkan vitamin B6 (*pyridoxine*) berperan pada proliferasi dan diferensiasi limfosit. Vitamin B9 (*folate*) berpengaruh pada regulasi NF- κ B dan diferensiasi sel T *regulator*.¹³ Selanjutnya, vitamin B12 (*cobalamins*) diperlukan dalam regulasi imunitas seluler, regulasi sel CD8 dan NK, dan berperan pada pembentukan antibodi.¹³ Namun, potensi vitamin B kompleks tersebut dalam mengatasi infeksi virus seperti COVID-19 memerlukan penelitian lebih lanjut.¹³

Zinc

Para ahli mengusulkan beberapa mekanisme kerja *zinc* yang dapat berperan pada COVID-19. *Zinc* secara signifikan meningkatkan pembersihan mukosiliar dalam menghilangkan bakteri dan partikel yang mengandung virus.¹⁶ *Zinc* juga dapat memiliki aktivitas antivirus melalui penghambatan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) dan memblokir replikasi RNA virus lebih lanjut seperti yang ditunjukkan pada SARS-CoV.¹⁶ Selain itu, *zinc* memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan NF- κ B, yang mengakibatkan penurunan regulasi produksi sitokin proinflamasi.¹⁶ Penghambatan pertumbuhan *S. pneumoniae* yang diinduksi *zinc* mungkin juga bermanfaat untuk mengatasi infeksi sekunder pada COVID-19.¹⁷

Suplementasi *zinc* untuk durasi 10 bulan telah dikaitkan dengan defisiensi tembaga, sehingga direkomendasikan untuk tidak menggunakan suplementasi *zinc* jauh di atas angka kecukupan gizi yang direkomendasikan untuk pencegahan COVID-19, kecuali dalam uji klinis.¹⁸ Sebuah studi observasi retrospektif membandingkan suplementasi *zinc* dan tanpa suplementasi pada pasien COVID-19 rawat inap yang menerima *hydroxychloroquine* dan *azithromycin*. Suplementasi yang diberikan adalah *zinc sulfate* 220 mg (mengandung 50 mg elemental *zinc*) oral dua kali sehari. Penambahan *zinc* pada terapi *hydroxychloroquine* dan *azithromycin* berhubungan dengan penurunan mortalitas pasien yang tidak membutuhkan perawatan



ICU.¹⁸

Selenium

Selenium melalui penggabungan ke dalam selenoprotein, memainkan peran penting dalam mengurangi stres oksidatif.⁶ Defisiensi *selenium* dikaitkan dengan beberapa infeksi virus dan bakteri. Beberapa kemungkinan mekanisme potensial *selenium* pada COVID-19 antara lain: mempengaruhi interaksi perlekatan virus ke sel inang, efek antioksidan, antiinflamasi dan anti-clotting.⁶ Pasien infeksi virus kritis yang mengalami defisiensi *selenium* juga mempunyai prognosis lebih buruk dibandingkan pasien infeksi virus kritis dengan kadar *selenium* optimal.^{6,19}

N-asetilsistein

N-asetilsistein (NAC) tidak hanya sebagai agen mukolitik, tetapi juga memiliki efek antioksidan karena berperan pada sintesis *glutathione* (GSH), serta memiliki efek antiinflamasi.^{6,20} GSH berfungsi sebagai antioksidan dalam tubuh dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi.⁶ Selain itu, NAC juga dapat mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi melalui penghambatan aktivitas NF- κ B melalui penekanan aktivitas lipopolisakarida.²¹ Dampaknya, NAC menghambat ekspresi IL-6,

dan secara signifikan mengurangi kadar IL-1 β serta TNF- α . NAC juga meregulasi IL-10 yang menyebabkan penekanan proliferasi kaskade inflamasi.²¹ Konsumsi NAC dengan dosis ≥ 1200 mg setiap hari, berpotensi membantu terapi COVID-19.⁶

Quercetin

Quercetin adalah flavonoid di beberapa sayuran dan biji-bijian. *Quercetin* memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antivirus, dan imunoprotektif.²²⁻²⁴ Peran *quercetin* diidentifikasi dalam model *in vitro* dan *in vivo* termasuk penghambatan agregasi trombosit, penghambatan peroksidasi lipid, dan efek penghambatannya pada mediator proinflamasi seperti *lipoksigenase* dan *fosfolipase A2*.²² Suatu studi menyebutkan penggunaan bersamaan vitamin C dan *quercetin* memiliki efek sinergis untuk profilaksis pada populasi risiko tinggi dan terapi COVID-19.²² Hal itu didasarkan karena sifat antivirus dan imunomodulator yang *overlapping* dan kemampuan vitamin C dalam *me-recycle* efek antioksidan *quercetin*.²²

Melatonin

Melatonin dikenal sebagai senyawa antiinflamasi dan antioksidan, bersifat

protektif terhadap ARDS yang disebabkan oleh virus dan patogen lainnya.²⁵ Melatonin dinilai efektif pada pasien kritis karena dapat mengurangi permeabilitas pembuluh darah, kecemasan, penggunaan sedasi, dan meningkatkan kualitas tidur, yang mungkin juga bermanfaat bagi pasien COVID-19.²⁵ Melatonin juga memiliki profil keamanan yang tinggi.²⁵ Melatonin tidak bersifat virusidal tetapi memiliki efek antivirus secara tidak langsung karena berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan meningkatkan imunitas tubuh.²⁶

SIMPULAN

COVID-19 merupakan pandemi penyakit baru. Beberapa suplemen diajukan potensinya dalam pencegahan dan adjuvan terapi COVID-19, antara lain: vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin B kompleks, *zinc*, *selenium*, N-asetilsistein, *quercetin*, dan melatonin. Peranan berbagai suplemen tersebut pada COVID-19 didasarkan dari efek antioksidan, imunomodulator, dan antiinflamasi. Hasil publikasi lebih lanjut dari berbagai studi diharapkan dapat mendukung potensi tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Michienzi SM, Badowski ME. Can vitamins and/or supplements provide hope against coronavirus? *Drugs in Context* 2020;9:2020-5-7.
2. ClinicalTrials.gov. Covid19 [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>
3. US FDA. FDA News Release. FDA approves first treatment for COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.
4. Depfenhart M, Villiers D, Lemperle G, Meyer M, Somma SD. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med*. 2020;15:801–12.
5. García JB, Verdegál RO, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: The potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants*. 2020;9:936.
6. Sahebnaasagh A, Saghafi F, Avan R, Khoshi A, Khataminia M, Safdari M, et al. The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020;887:173530.
7. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9:1211.
8. Shakoor H, Feehan J, Dhaheri ASA, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2020;143:1–9.
9. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. 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. *JAMA*. 2019;322(13):1261–70.
10. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1195–8.
11. Ghavideldarestani M, Honardoost M, Khamseh ME. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Preprints* 2020, 2020040355 (doi: 10.20944/preprints202004.0355.v1).
12. Lee GA, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10:1614.
13. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients* 2020;12:2550.
14. Michele CA, Angelo B, Valeria L, Teresa M, Pasquale DL, Giuseppe C, et al. Vitamin supplements in the era of SARS-Cov2 pandemic. *GSCBPS*. 2020;11(02):007–19.
15. 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(6):1229-38.
16. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17-26.
17. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health 19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



- 9]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
18. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol.* 2020;69(10):1228-34. doi: 10.1099/jmm.0.001250.
19. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients.* 2020;12:2098.
20. Liu Y, Luo G, Wu C, Tang Y, Chen B, Leung EL. Experience of N-acetylcysteine airway management in the successful treatment of one case of critical condition with COVID-19. *Research Square.* [Internet] 2020 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-34193/v1/c93776b5-c381-4296-b193-71d76acb19d6.pdf>.
21. Hasan J. N-acetylcysteine in severe COVID-19: The possible mechanism. *Int J Infect.* 2020; 7(4):e106361.
22. Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and vitamin C: An experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:1451.
23. Pawar A, Pal A. Molecular and functional resemblance of dexamethasone and quercetin: A paradigm worth exploring in dexamethasone-nonresponsive COVID-19 patients. *Phytother Res.* 2020;34(12):3085-8.
24. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules.* 2019;24:1123.
25. Zhanga R, Wanga X, Nia L, Dia X, Maa B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583.
26. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Figueira JC, de la Oliva P, Borobia AM, Acuña-Fernández C. Clinical trial to test the efficacy of melatonin in COVID-19. *J Pineal Res.* 2020;00:e12683

CME for Doctor Get the Knowledge and SKP for free

