

GAMBARAN PENGGUNAAN VITAMIN C SEBAGAI IMUNOMODULATOR PADA PASIEN DEWASA DENGAN COVID-19: STUDI LITERATUR

Luh Tuti Suryati^{1*}, Debby Juliadi¹

¹Program Studi DIII Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati, Denpasar, Indonesia

*corresponding author

Email: tutisurya00@gmail.com

Diterima : 18 Agustus 2021

Direvisi : 8 September 2021

Publikasi : 20 Oktober 2021

doi:10.52216/jfsi.vol4no2p31-40

Abstract

Corona virus or COVID 19 is a virus that causes disease in animals or humans. COVID-19 more often attacks the respiratory tract. Improving the immunity of COVID-19 patients is very much needed because the treatment for COVID-19 has not been found. Vitamin C is a vitamin that can prevent and treat respiratory infections by enhancing various immune cell functions. Vitamin C acts as a powerful antioxidant and helps replace damaged cells so it can help with COVID-19. This literature study aims to determine the use of vitamin C as an immunomodulator in adult COVID-19 patients. The data collection method was obtained by reviewing 10 journals using Google Scholar and Pubmed using English-language journals. The keywords used are vitamin C, COVID-19, treatment. The results obtained in the form of intravenous vitamin C with a dose of can improve the lives of COVID-19 patients by increasing the immunity of infected patients. This can be seen from the inhibition of the development of cytokines and an increase in lymphocytes and CD4+ T cells. In addition, it improves the patient's respiratory function with an increase in PiO_2/FiO_2 .

Keywords: Immunity, COVID-19, vitamin C

Intisari

Virus corona atau COVID 19 merupakan virus yang menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. COVID-19 lebih sering menyerang saluran pernapasan. Peningkatan imunitas pasien COVID-19, sangat diperlukan dikarenakan pengobatan COVID-19 belum ditemukan. Vitamin C merupakan vitamin yang dapat mencegah dan mengobati infeksi pernapasan dengan meningkatkan berbagai fungsi sel kekebalan tubuh. Vitamin C bertindak sebagai antioksidan kuat dan membantu mengganti sel-sel yang rusak sehingga dapat membantu pada COVID-19. Studi literatur ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan vitamin C sebagai imunomodulator pada pasien dewasa COVID-19. Metode pengambilan data diperoleh dengan mereview 10 jurnal dengan menggunakan google scholar dan Pubmed dengan menggunakan jurnal berbahasa inggris. Adapun kata kunci yang digunakan yaitu vitamin C, COVID-19, treatment. Hasil yang diperoleh berupa pemberian vitamin C secara intravena dengan dosis tinggi dapat meningkatkan perbaikan kehidupan pasien COVID-19 dengan meningkatkan kekebalan tubuh pasien yang terinfeksi. Hal tersebut terlihat dari dihamatnya perkembangan dari sitokin dan meningkatkan limfosit serta sel T CD4+. Selain itu, meningkatkan fungsi pernafasan pasien dengan terjadi peningkatan pada PiO_2/FiO_2 .

Kata kunci: Imunitas, COVID-19, vitamin C

1. Pendahuluan

Virus corona atau COVID 19 merupakan virus yang menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Penyebaran virus ini, diduga dilakukan oleh kelelawar dan hewan lain yang dimakan oleh manusia. Virus ini memiliki tingkat perkembangan dan penyebaran yang cepat dengan tingkat infeksi yang tinggi (Hidayah et al., 2020). Waktu inkubasi rata-rata mulai dari lima sampai enam hari dengan masa inkubasi terpanjang dua minggu. Penularan virus ini melalui aerosol, droplet dan penularan melalui fecal-oral yang telah dibedakan (Rothan & Byraredy, 2020).

WHO menyatakan bahwa COVID-19 merupakan pandemi global pada tanggal 11 Maret 2020 (Yang et al., 2020). Hal ini, dikarenakan terdapat penambahan kasus COVID-19 yang terjadi dengan cepat sampai ke antar negara (Rahman & Bahar, 2020). Di Indonesia kasus mengumumkan 311.176 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan kasus meninggal sebanyak 11.374 dan sembuh sebanyak 236.437 dari 34 provinsi (Kemenkes RI, 2020).

COVID-19 memiliki gejala seperti demam, flu, dan dyspnea. Dari gejala tersebut menunjukkan bahwa virus ini lebih sering menyerang saluran pernapasan (Rothan & Byraredy, 2020). Pada kasus berat, COVID-19 dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian (Kemenkes RI, 2020).

Peningkatan imunitas pada pasien COVID-19, sangat diperlukan dikarenakan pengobatan COVID-19 secara farmakologis belum ada. Sehingga, diperlukan imunomodulator untuk melawan berbagai infeksi, namun agar diperoleh dari kekebalan sel diperlukan vitamin C (Liu et al., 2020).

Vitamin C memiliki peran utama dalam menjaga kekebalan fungsi sel (Maggini et al., 2007). Vitamin C dipercaya mampu mencegah dan mengobati infeksi pernapasan dengan meningkatkan berbagai fungsi sel kekebalan tubuh. Vitamin C bertindak sebagai antioksidan kuat dan membantu mengganti sel-sel yang rusak, sehingga dapat membantu pada SARS-Co-V-2 dan infeksi virus lainnya (Kirchdoerfer et al., 2016). Selain itu, vitamin C dapat membuang radikal bebas dalam plasma dan melindungi sel

terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh *reactive oxygen species* (ROS). Pemberian vitamin C melalui intravena dapat juga menurunkan infeksi virus (Fowler et al., 2019). Oleh karena itu, review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan vitamin C sebagai imunomodulator pada pasien dewasa dengan COVID-19.

2. Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam *review* jurnal ini yaitu studi literatur dengan memanfaatkan media internet dengan *search engine* berupa *google scholar* dan *Pubmed*. Jurnal yang digunakan berupa jurnal berbahasa inggris yang telah *ditranslate* ke dalam bahasa Indonesia. Kriteria sumber literatur yang digunakan yaitu 2 tahun terakhir (tahun 2020 sampai dengan 2021) dengan jurnal yang ditelusuri merupakan jurnal mengenai penggunaan vitamin C pada pasien dewasa dengan COVID-19. Pencarian literatur menggunakan kata kunci yang digunakan dalam penelusuran jurnal yaitu vitamin C, COVID 19, dan *treatment*.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil studi literatur meliputi 10 jurnal yang telah memenuhi kriteria yaitu mengenai penggunaan vitamin C pada pasien COVID-19. Pada masing-masing jurnal menggunakan vitamin C dalam dosis yang berbeda-beda, tetapi sama-sama dalam dosis tinggi. Dalam rangka meningkatkan kehidupan pasien dewasa COVID-19. Adapun, hasil studi literatur terdapat pada Tabel 1.

Berdasarkan studi literatur pada 10 jurnal dapat diketahui bahwa pasien dengan kondisi berat dan kritis diberikan vitamin C dosis tinggi secara intravena atau *high-dose intravenous vitamin C* (HDIVC) menunjukkan terjadi penurunan kadar serum *C-reactive protein* (CRP) (Zhao, Ling, et al., 2021; Zhao, Liu, et al., 2021). Penurunan kadar serum *C-reactive protein* (CRP) yang cepat menunjukkan pemberian vitamin C dosis tinggi secara intravena bermanfaat dalam menurunkan respons inflamasi pasien COVID-19 (Williams et al., 2019).

Tabel 1. Hasil Studi Literatur Penggunaan Vitamin C pada Pasien Dewasa dengan COVID-19

No	Judul	Tahun	Metode	Populasi	Sampel	Hasil Studi Literatur
1.	Aspek menguntungkan dari vitamin C intravena dosis tinggi pada pasien dengan pneumonia COVID-19 dalam kondisi parah: retrospektif studi seri kasus (Zao <i>et al.</i> , 2020).	2020	Penelitian studi kasus retrospektif	Semua pasien yang dirawat di Pusat Klinik Kesehatan Masyarakat Shanghai dari 22 Januari 2020 hingga 11 April 2020	Pasien di atas 18 tahun didiagnosis pneumonia COVID-19, pasien yang kritis menderita penyakit tambahan, terdaftar pasien menerima HDIVC dalam 24 jam setelah penyakit parah, tidak hamil dan tidak menderita tumor ganas.	Hasil dari penelitian ini yaitu dosis vitamin C sebesar 162,7 mg/kg untuk kondisi berat dan 178.6 mg/kg untuk kondisi kritis.
2.	Infus vitamin C dosis tinggi untuk pengobatan COVID-19 yang sakit kritis (Zhang <i>et al.</i> , 2020).	2020	Penelitian ini menggunakan uji coba acak.	Semua pasien di ICU Rumah Sakit Zhongnan Universitas Wuhan, Rumah Sakit Leishenshan, dan Rumah Sakit Taihe dari tanggal 14 Februari 2020 sampai 29 Maret 2020.	Pasien dengan umur di atas 18 tahun dan di bawah 80 tahun dengan RT-PCR positif, terkonfirmasi pneumonia, memiliki PaO ₂ /FiO ₂ (P/F) <300 mgHg, dan terdaftar pada ICU.	Hasil penelitian diperoleh pasien COVID-19 diberikan HDIVC sebesar 24 g vitamin C per hari. Pasien diinfus dengan 12 g vitamin C dilarutkan dalam 50 mL air bakteriostatik setiap 12 jam pada kecepatan 12 ml/jam dengan pompa infus selama 7 hari.
3.	Infus intravena vitamin C dosis tinggi dalam pengobatan pasien COVID-19 (Huang <i>et al.</i> , 2021).	2021	Penelitian sesuai dengan penelusuran data elektronik pada Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web sains, basis data Infrastruktur Pengetahuan Nasional Tiongkok, basis data Wanfang Tiongkok, dan Sastra Biomedis Tiongkok basis data dengan studi acak uji coba terkontrol pada infus vitamin C dosis tinggi dalam	-	Sampel pada penelitian ini yaitu pasien COVID-19 dengan skor pemeriksaan keadaan minimal >21, berusia 18 tahun ke atas.	Hasil penelitian Yali, vitamin C dosis tinggi 20g/60 kg/hari. Penelitian Zhang <i>et al.</i> (2021) menggunakan dosis besar vitamin C 24 g/hari dengan kecepatan 12 mL/jam

			perawatan COVID-19.			
4.	Vitamin C dosis tinggi intravena untuk pengobatan COVID-19 yang parah: protokol penelitian untuk uji coba terkontrol acak multisenter (Liu et al., 2020).	2020	Metode uji coba terkontrol placebo acak prospektif multisenter.	Semua pasien yang dirawat di 2 ICU (ICU Zhongnan Rumah Sakit Wuhan dan ICU Rumah Sakit Leishen shan) dari 14 Februari 2020 hingga 30 September 2020.	Sampel pasien dewasa (umur 18 tahun ke atas), didiagnosis COVID-19 dengan diagnosis dan manajemen klinis pneumonia yang terinfeksi, memiliki indeks kegagalan pernapasan <300 mmHg serta dirawat di ICU.	Hasil penelitian meta analisis sebelumnya (Wang et al., 2020) menunjukkan bahwa dosis tinggi sama atau lebih besar dari 10 g/hari. Penelitian yang dilakukan (Maggini et al., 2007) dengan dosis tinggi vitamin C 24 g/hari pada uji klinis pasien kritis dengan infeksi berat secara intravena.
5.	Penggunaan vitamin C IV untuk pasien COVID-19: rangkaian kasus (Hiedra et al., 2020).	2020	Penelitian dilakukan dengan mengidentifikasi pengobatan dan menganalisis demografi dan klinis. Data penelitian dianalisis t-test berpasangan serta menggunakan Chi-Square.	-	Sampel penelitian ini yaitu 17 pasien terkonfirmasi sindrom pernapasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) positif melalui PCR swab nasofaring, pasien yang dirawat di unit perawatan progresif dan unit perawatan intensif medis di Pusat Medis Albert Einstein, Philadelphia, PA (AS).	Hasil penelitian yang diperoleh berupa pasien yang diberikan vitamin C sebanyak 1 g setiap 8 jam selama 3 hari (dengan rentang 0-11 hari) setelah masuk rumah sakit.
6.	Vitamin C Intravena Dosis Tinggi Untuk Mencegah Perburukkan Penyakit Pneumonia COVID-19 Sedang. Kecenderungan Retrospektif Cocok Sebelum-Sesudah Studi (Zhao et al., 2021).	2021	Penelitian studi klinis retrospektif berbasis rekam medis elektronik sebelum-sesudah studi klinis kasus.	Semua pasien yang dirawat antara 18 Maret 2020 sampai 18 April 2020 yang menerima pengobatan HDIVC.	Sampelnya yaitu pasien COVID-19 dengan diagnosis tipe sedang pada penerimaan, usia >18 tahun, tidak hamil, dan tidak memiliki tumor ganas.	Hasil penelitian berupa kelompok perlakuan diberikan 100 mg/kg/hari dan meningkat menjadi 1 g/jam selama 7 hari dari mulai masuk rumah sakit, yang diberikan secara intravena.
7.	Pengaruh Suplementasi Seng dan Asam Askorbat Dosis Tinggi vs Perawatan Biasa tentang Panjang Gejala dan Pengurangan Di Antara Pasien Rawat Jalan Dengan	2021	Penelitian ini menggunakan uji coba label terbuka klinis prospektif acak di beberapa rumah sakit.	Semua pasien yang terdaftar.	Pasien dengan diagnosis baru dengan rawat jalan, berumur 18 tahun ke atas, untuk wanita yang akan melahirkan harus memastikan periode menstruasi dalam 30 hari terakhir dengan hasil perimenopause membutuhkan nilai negatif, pasien yang telah keluar dari rumah sakit,	Pasien yang diberikan dosis asam askorbat 8000 mg (dibagi menjadi 2-3 kali sehari dengan makanan).

	Infeksi SARS-CoV-2: Uji Klinis Acak COVID A hingga Z (Thomas <i>et al.</i> , 2021).				sedang hamil, tinggal di luar Ohio atau Florida, aktif menyusui, memiliki penyakit ginjal kronis lanjut, memiliki penyakit hati, atau memiliki riwayat batu ginjal.
8.	Vitamin C dalam Pengobatan COVID-19 (Milani <i>et al.</i> , 2021).	2021	Tinjauan literatur komprehensif dengan database PubMed dan EM-Base dari 1 Januari 2020 sampai 15 Februari 2021.	Semua pasien dewasa dan anak-anak terinfeksi COVID-19.	<p>Pasien dewasa dan anak yang terinfeksi COVID-19 dengan vitamin C sebagai intervensi terapeutik atau profilaksis.</p> <p>Hasil yang diperoleh sebanyak 21 studi yang telah memenuhi seleksi. Dalam penelitian(Khan et al., 2020) pasien COVID-19 ARDS menerima vitamin C pertama sebagai dosis oral 1 g dua kali/hari (selama 6 hari), dan kemudian sebagai dosis intravena (IV) tinggi (dosis: 11 g/hari sebagai infus kontinu, selama 10 hari). Penelitian yang dilakukan (Hiedra et al., 2020) dengan pemberian vitamin C IV (dosis: 1 g setiap 8 jam, selama 3 hari). (Chen et al., 2021) dengan pasien yang sebelumnya sehat tanpa komorbiditas dengan gejala terkait COVID-19 menerima vitamin C (dosis: 3 g sekali sehari) bersama dengan perawatan antivirus dan antimikroba. Penelitian (Bahloul et al., 2020) dengan kasus retrospektif dari 12 pasien dengan pemberian rata-rata vitamin C adalah 162,7 mg/kg/hari (71,1-328,6) dan 178,6 mg/hari. kg/hari (133,3–350,6). Sedangkan, penggunaan vitamin C (dosis: 3 g/hari) pada dua pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dan sindrom kebocoran kapiler paru memiliki hasil yang baik.</p> <p>Uji klinis fase-1 yang dilakukan di Iran (Alamdari et al., 2020) menunjukkan lima pasien dengan pneumonia COVID-19 diberikan kombinasi metilen biru-vitamin C dengan dosis: 1500 mg/kg.</p> <p>Dalam RCT</p>

						multisenter di Cina (Alamdari et al., 2020) dengan dosis tinggi vitamin C 12 g/50 mL setiap 12 jam selama 7 hari, 12 mL/jam. Dalam RCT label terbuka di Pakistan (Kumari et al., 2020) pasien menerima terapi vitamin C IV dosis: 50 mg/kg/hari . Dalam RCT multisenter open-label lain di AS (Kumari et al., 2020) pasien menerima asam askorbat (8000 mg),
9.	Keamanan dan efektivitas vitamin C dosis tinggi pada pasien dengan COVID-19: uji klinis label terbuka secara acak open (Siahkali et al., 2021).	2021	Uji coba label terbuka acak dan terkontrol.	Sebanyak 85 pasien antara April sampai Mei 2020 yang diagnosis COVID-19 yang dirawat di Rumah sakit Ziaieian, Teheran, Iran.	Sebanyak 60 pasien digunakan dalam penelitian yang memiliki usia 18 tahun ke atas, hasil tes reaksi berantai polimerase (PCR) positif COVID-19 atau dengan temuan klinis mengalami sesak napas, demam, batuk kering, dengan spiral tomografi computer data (CT) atau CT resolusi tinggi (HRCT) memiliki ARDS atau miokarditis dan oksigen saturasi lebih rendah dari 93% sejak masuk atau setelah 48 jam dari pengobatan COVID-19 pertama, pasien dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD), pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir penyakit (ESRD), dan kehamilan.	Hasil penelitian yaitu kelompok perlakuan diberikan HDIVC sebanyak 6 g/hari, sedangkan untuk grup control tanpa diberikan HDIVC.
10.	Khasiat dan keamanan vitamin C dalam pengelolaan pernapasan akut infeksi dan penyakit: Tinjauan cepat (Schloss et al., 2020).	2020	Penelitian Sistematis review atau meta analisis.	-	Sampel penelitian yaitu mengalami gejala infeksi saluran pernapasan akut dengan pemberian vitamin C secara oral atau intravena dengan batasan umur yang dilihat tidak terbatas.	Hasil penelitian Hemilä et al (2021) asam askorbat dengan dosis oral tunggal atau ganda sebesar 1 g/hari selama 14 minggu, 2 g/hari yang dibagi dalam 2 kali/hari, 5 g/hari selama 2 minggu. Studi lain diberikan vitamin C intravena sebesar 66 mg/kg/jam selama 24 jam setelah masuk ke unit luka bakar untuk mencegah didapat di rumah sakit radang paru-paru.

Hal ini, terbukti pada pasien COVID-19 yang diberikan perlakuan sebelum dan sesudah penelitian pada pasien dengan sepsis mengalami penurunan (Maggini et al., 2007). Sehingga, penurunan serum *C-reactive protein* (CRP) memperjelas bahwa pasien yang mengalami infeksi COVID-19 dengan terapi vitamin C dosis tinggi secara intravena dapat mengurangi inflamasi yang dialami (Hemilä et al., 2021). Keparahan infeksi COVID-19 yang dialami oleh pasien terlihat juga pada tingkat IL-6 yang tinggi menunjukkan sitokin memberikan respons inflamasi. Oleh karena itu, dengan secara konsisten terjadinya penurunan IL-6 menunjukkan vitamin C secara intravena dengan dosis tinggi mampu menghambat produksi dan pelepasan sitokin *proinflammatory* dari monosit manusia (IL-1, IL-2, IL-6, dan TNF- α) (Hartel et al., 2004). Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan pemberian vitamin C secara intravena dalam dosis tinggi selama 10 hari setelah gejala dapat memberikan tingkat keberhasilan terapi yang baik (Zhang et al., 2020).

Pasien yang terinfeksi COVID-19 sering mengalami penurunan fungsi pernapasan yang terlihat pada hasil $\text{PiO}_2/\text{FiO}_2$ yang menunjukkan keparahan infeksi. Pada saluran pernapasan keparahan infeksi menyebabkan terjadi pneumonia, bahkan menyebabkan kegagalan pernapasan pada ARDS yang dapat menjadi penyebab kematian pada pasien dengan COVID-19. Terapi vitamin C mampu untuk mengobati dan mencegah terjadinya radang paru-paru (Williams et al., 2019; Zhao, Liu, et al., 2021). Dilihat dari hasil analisis yang dilakukan terbukti, bahwa terapi vitamin C dengan dosis tinggi secara intravena memberikan efek terapi dengan terjadi peningkatan fungsi pernapasan yang terlihat pada peningkatan $\text{PiO}_2/\text{FiO}_2$ (Hartel et al., 2004; Xu et al., 2020; Zhao, Liu, et al., 2021). Dalam memberikan manfaat vitamin C melakukan mekanisme berupa menghambat terjadinya kenaikan sitokin, tetapi disisi lain vitamin C memberikan efek perlindungan terhadap paru-paru dengan melakukan pemulihan pada epitel, endotel dan alveolar, meningkatkan fungsi sel penghalang paru-paru (Zhao, Liu, et al., 2021). Oleh karena itu, pemberian vitamin C secara intravena dapat meningkatkan ventilasi paru-paru pasien dengan COVID-19. Penelitian

menunjukkan bahwa, pemberian terapi vitamin C dosis tinggi secara intravena memberikan perbaikan terhadap pernapasan pada pasien dengan kondisi berat lebih baik dibandingkan dengan kondisi pasien yang kritis (Alamdari et al., 2020; Chen et al., 2021; Hartel et al., 2004; Zhao, Liu, et al., 2021). Hal ini dimungkinkan karena perbedaan keparahan kondisi pasien, tetapi memperoleh terapi dengan dosis vitamin C yang hampir sama, tetapi memiliki interval waktu pemberian vitamin C dosis tinggi secara intravena (Kemenkes RI, 2020).

Limfosit serta sel T CD4+, CD8+, dan CD3+ memiliki hubungan terhadap infeksi COVID-19, jika terjadi penurunan berarti pasien mengalami infeksi yang parah. Hal ini, dikarenakan terjadi penghambatan pada pertumbuhan dan apoptosis sel *hematopoietic* yang memproduksi antibodi autoimun (Zhang et al., 2020) dan sitokin tertentu (Schloss et al., 2020). Pemberian vitamin C dengan dosis tinggi dapat meningkatkan CD4+ yang lebih baik pada kelompok vitamin C dosis tinggi (intravena) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, terjadinya penurunan CRP menyebabkan lama waktu SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) menjadi lebih pendek, sehingga dapat memulihkan CD4+ menjadi lebih baik pada pasien dengan pemberian vitamin C secara intravena. Terapi vitamin C dosis tinggi secara intravena selama 3-7 hari, pasien yang terinfeksi COVID-19 mengalami peningkatan limfosit dan sel T CD4+ (Zhao, Ling, et al., 2021). Hal ini menunjukkan, pasien dengan terapi vitamin C dosis tinggi secara intravena dapat meningkatkan fungsi imun pasien dengan COVID-19 (Milani et al., 2021; Thomas et al., 2021).

Nilai APTT dan D-dimer diperoleh hasil dengan tingkat yang lebih pendek dan rendah dengan pemberian vitamin C dosis tinggi secara intravena dibandingkan dengan kelompok kontrol setelah pemberian terapi selama 7 hari. Hal ini menunjukkan bahwa, vitamin C dosis tinggi secara intravena dapat memberikan efek perbaikan pada kerusakan endotel dengan meningkatkan pembentukan mikrovaskular dan angiopati pada pneumonia COVID-19 (Zhao, Ling, et al., 2021).

Pasien yang terinfeksi COVID-19, tetapi memiliki penyakit komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, dan jantung diberikan terapi vitamin C

dosis tinggi secara intravena tidak menunjukkan terjadi perbaikan dengan terapi selama 17 hari. Namun, pemberian terapi vitamin C dengan dosis tinggi secara intravena dapat menurunkan mortalitas pasien selama 28 hari (Zhang et al., 2020).

Berdasarkan lama rawat inap pasien di ruangan ICU rumah sakit, dapat diketahui bahwa pasien COVID-19 dengan diberikan terapi vitamin C mengalami perawatan ICU yang lebih cepat dibandingkan dengan pasien tanpa terapi vitamin C. Selain itu, menurunkan kematian pasien COVID-19 rawat inap dikarenakan telah terjadi penurunan mekanis ventilasi (Hiedra et al., 2020; Huang et al., 2021).

Pemberian vitamin C dosis tinggi secara intravena menunjukkan dapat meningkatkan daya tahan sel darah putih terhadap virus dikarenakan efek antioksidan yang dimiliki dan kemampuan untuk menginduksi interferon produksi *in vivo* (Fowler et al., 2019; Kirchdoerfer et al., 2016). Oleh karena itu, vitamin C memiliki manfaat meningkatkan efektivitas pengobatan pada pasien dengan infeksi COVID-19. Penelitian menunjukkan, penggunaan vitamin C secara intravena mungkin aman dan dapat digunakan pada pasien dengan kondisi sedang ataupun parah. Namun, tidak direkomendasikan untuk mengurangi gejala yang dialami oleh pasien yang terinfeksi. Dalam melakukan penelitian pengobatan dengan vitamin C diperlukan waktu yang tidak sedikit, tetapi dikarenakan terdapat jumlah pasien yang memadai dengan analisis cermat dapat memberikan stabilitas, ketersediaan, keamanan dan biaya yang lebih besar dibandingkan dengan pengobatan menggunakan plasma darah (Huang et al., 2021). Akan tetapi, penelitian lain menunjukkan pemberian vitamin C tidak dapat memperbaiki kondisi pasien kritis, maupun pneumonia. Sehingga, diperlukan penelitian lanjutan yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara pasien diberikan vitamin C secara intravena dengan hanya diberikan terapi COVID-19 (Milani et al., 2021). Pemberian vitamin C secara intravena belum ditemukan terjadinya efek samping (Hiedra et al., 2020).

4. Kesimpulan

Berdasarkan *review* 10 jurnal di atas, dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C dosis tinggi secara intravena dapat memperbaiki kehidupan klinis pasien COVID-19. Hal tersebut terlihat dari dihambatnya perkembangan dari sitokin dan meningkatkan limfosit serta sel T CD4+, meningkatkan fungsi pernapasan pasien dengan terjadi peningkatan pada $\text{PiO}_2/\text{FiO}_2$ serta nilai APTT dan D-dimer yang rendah. Hal ini, dikarenakan efek imunomodulator yang dimiliki oleh vitamin C. Pemberian vitamin C secara intravena memiliki mekanis menurunkan kenaikan sitokin, meningkatkan pembersihan cairan alveolar, mencegah cedera vaskular, memulihkan integritas epitel endotel serta alveolar dan meningkatkan fungsi penghalang dari paru-paru.

5. Daftar Pustaka

- Alamdari, D. H., Moghaddam, A. B., Amini, S., Keramati, M. R., Zarmehri, A. M., Alamdari, A. H., Damsaz, M., Banpour, H., Yarahmadi, A., & Koliakos, G. (2020). Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *European Journal of Pharmacology*, 885, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173494>
- Bahloul, M., Ketata, W., Lahyeni, D., Mayoufi, H., Kotti, A., Smaoui, F., Kallel, N., Daoud, E., Bouaziz, M., & Kammoun, S. (2020). Pulmonary capillary leak syndrome following COVID-19 virus infection. *Journal of Medical Virology*, 93, 94–96. <https://doi.org/10.1002/jmv.26152>
- Chen, Y., Chen, W., Zhou, J., Sun, C., & Lei, Y. (2021). Large pulmonary cavity in COVID-19 cured patient case report. *Ann Palliat Med*, 10(5), 5786–5791. <https://doi.org/10.21037/apm-20-452>
- Fowler, A. A., Truitt, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., DeWilde, C., Priday, A., & Fisher, B. (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. *JAMA*, 322(13), 1261-1270.

- <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
- Hartel, C., Strunk, T., Bucsky, P., & Schultz, C. (2004). Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *National Library of Medicine*, 27(4–5), 101–106. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.02.004>.
- Hemilä, H., Carr, A., & Chalker, E. (2021). Vitamin C May Increase the Recovery Rate of Outpatient Cases of SARS-CoV-2 Infection by 70%: Reanalysis of the COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Immunology*, 12(May), 10–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674681>
- Hidayah, S. N., Izah, N., & Andari, I. D. (2020). Peningkatan Imunitas dengan Konsumsi Vitamin C dan Gizi Seimbang Bagi Ibu Hamil Untuk Cegah Corona Di Kota Tegal. *Jurnal ABDINUS: Jurnal Pengabdian Nusantara*, 4(1 SE-Artikel), 170–174. <https://ojs.unpkediri.ac.id/index.php/PPM/article/view/14641>
- Hiedra, R., Lo, K. B., Elbashabsheh, M., Gul, F., Wright, R. M., Albano, J., Azmaiprashvili, Z., & Patarroyo Aponte, G. (2020). The Use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a single center observational study. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 00(00), 1–3. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>
- Huang, L., Wang, L., Tan, J., Liu, H., & Ni, Y. (2021). High-dose vitamin C intravenous infusion in the treatment of patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(19), e25876. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025876>
- Kemenkes RI. (2020). Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Coronavirus Disease (COVID-19). In L. Aziza, A. Aqmarina, & M. Ihsan (Eds.), *Direktorat jenderal Pencegahan dan pengendalian Penyakit*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. http://fe.unj.ac.id/wp-content/uploads/2020/03/REV-02_Pedoman_Kesiapsiagaan_COVID-19_-Ver-17-Feb-2020-fix-1.pdf
- Khan, H. M. W., Parikh, N., Megala, S. M., & Predeteanu, G. S. (2020). Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *AM J Case*, 21, 1–6. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925521>
- Kirchdoerfer, R. N., Cottrell, C. A., Wang, N., Pallesen, J., Yassine, H. M., Turner, H. L., Corbett, K. S., Graham, B. S., McLellan, J. S., & Ward, A. B. (2016). Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature*, 531(7592), 118–121. <https://doi.org/10.1038/nature17200>
- Kumari, P., Dembra, S., Dembra, P., Bhawna, F., Gul, A., Ali, B., Sohail, H., Kumar, B., Memon, M. K., & Rizwan, A. (2020). The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Creative Commons Attribution License*, 12(11), 10–13. <https://doi.org/10.7759/cureus.11779>
- Liu, F., Zhu, Y., Zhang, J., Li, Y., & Peng, Z. (2020). Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*, 10(7). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039519>
- Maggini, S., Wintergerst, E. S., Beveridge, S., & Hornig, D. H. (2007). Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, 98(SUPPL. 1), 29–35. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832971>
- Milani, G. P., Macchi, M., & Guzman, A. (2021). Vitamin c in the treatment of covid-19. *Nutrients*, 13(4), 1–10. <https://doi.org/10.3390/nu13041172>
- Rahman, S., & Bahar, T. (2020). COVID-19: The New Threat. *International Journal of Infection*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.5812/iji.102184>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). Review article The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Schloss, J., Lauche, R., Harnett, J., Hannan, N.,

- Brown, D., Green, T., & Steel, A. (2020). Efficacy and safety of vitamin C in the management of acute respiratory infection and disease: A rapid review. *Advances in Integrative Medicine*, 7(4), 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.008>
- Siahkali, S. J. M., Zarezade, B., Koolaji, S., SeyedAlinaghi, S. A., Zendehtdel, A., Tabarestani, M., Sekhavati Moghadam, E., Abbasian, L., Dehghan Manshadi, S. A., Salehi, M., Hasannezhad, M., Ghaderkhani, S., Meidani, M., Salahshour, F., Jafari, F., Manafi, N., & Ghiasvand, F. (2021). Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *European Journal of Medical Research*, 26(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00490-1>
- Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., Il'Giovine, Z. J., Mehra, R., McWilliams, C., Nissen, S. E., & Desai, M. Y. (2021). Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction among Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 4(2), 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Williams, A. M., Ladva, C. N., Leon, J. S., Lopman, B. A., Tangpricha, V., & Whitehead, R. D. (2019). Changes in micronutrient and inflammation serum biomarker concentrations after a norovirus human challenge. *Am J Clin Nut*, 110, 1456–1464. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz201>
- Xu, B., Fan, C., Wang, A., Zou, Y., Yu, Y., & He, C. (2020). Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *Journal of Infection*, 81, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.012>
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., & Guo, Q. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Guo, G., Luo, G., Hospital, T., Meng, Z., De Backer, D., Xiang, H., & Peng, Z.-Y. (2020). High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square*, 1–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v1>
- Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Liu, F., Guo, G., Luo, G., Meng, Z., De Backer, D., Xiang, H., & Peng, Z. (2021). Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Annals of Intensive Care*, 11(1), 1–25. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3>
- Zhao, B., Ling, Y., Li, J., Peng, Y., Huang, J., Wang, Y., Qu, H., Gao, Y., Li, Y., Hu, B., Lu, S., Lu, H., Zhang, W., & Mao, E. (2021). Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study. *Annals of Palliative Medicine*, 10(2), 1599–1609. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1387>
- Zhao, B., Liu, M., Liu, P., Peng, Y., Huang, J., Li, M., Wang, Y., Xu, L. L., Sun, S., Qi, X., Ling, Y., Li, J., Zhang, W., Mao, E., & Qu, J. (2021). High Dose Intravenous Vitamin C for Preventing The Disease Aggravation of Moderate COVID-19 Pneumonia. A Retrospective Propensity Matched Before-After Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12(April), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.638556>