

REVIEW ARTIKEL: PERAN ZINK, VITAMIN C DAN D DALAM MENINGKATKAN IMUNITAS TUBUH

Diah Siti Fatimah, Dolih Gozali

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

diah16001@mail.unpad.ac.id
diserahkan 25/07/2021, diterima 21/10/2021

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-COV-2 telah menjadi masalah kesehatan global. Oleh karena penyebarannya yang sangat cepat, maka sistem imun yang kuat diperlukan untuk melindungi tubuh dan mencegah infeksi COVID-19. Zink, Vitamin C dan D merupakan salah satu nutrisi yang diketahui dapat meningkatkan imunitas. Tujuan *review* artikel ini adalah untuk mengetahui peran zink, vitamin C dan D dalam meningkatkan imunitas tubuh. Metode yang digunakan adalah melalui pengumpulan data yang diperoleh dari Pubmed dan Google Scholar dari tahun 2016 hingga 2021. Hasil yang diperoleh dari 15 artikel menunjukkan bahwa zink, vitamin C dan D memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan berperan sebagai imunomodulator dalam imunitas bawaan dan adaptif serta berperan dalam menjaga integritas epitel penghalang. Oleh karena itu, zink, vitamin C dan D dapat bermanfaat dalam meningkatkan imunitas tubuh.

Kata Kunci: COVID-19, imunitas, vitamin C, vitamin D, zink

ABSTRACT

COVID-19 pandemic caused by SARS-COV-2 virus has become a global health problem. Due to its rapid spread, a strong immune system is needed to protect the body and prevent infection with COVID-19. Zinc, Vitamins C and D are nutrients that are known to increase immunity. The purpose of this article review is to determine the role of zinc, vitamins C and D in increasing the body's immunity. The method used is through the collection of data obtained from Pubmed and Google Scholar from 2016 to 2021. The results obtained from 15 articles show that zinc, vitamins C and D have antioxidant, anti-inflammatory, act as immunomodulators in innate and adaptive immunity, and also plays a role in maintaining the integrity of the epithelial barrier. Therefore, zinc, vitamins C and D can be useful in increasing the body's immunity.

Keywords: COVID-19, immunity, vitamin C, vitamin D, zinc

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease (COVID-19) merupakan suatu masalah kesehatan global yang disebabkan oleh *novel coronavirus severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. Kasus COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan, Cina dan dengan penyebarannya yang cepat maka dinyatakan pandemi oleh *World Health Organization (WHO)* pada 11 Maret 2020 (Kakodkar *et al.*, 2020). Di Indonesia, kasus

COVID-19 pertama kali dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus dan terjadi peningkatan penyebaran dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia (Kemenkes RI, 2020).

COVID-19 ini merupakan penyakit baru, sehingga berbagai studi masih terus dilakukan untuk menemukan pilihan terapi yang tepat (Febriana, 2021). Setiap negara mencoba melakukan berbagai modalitas pengobatan untuk menangani dan meningkatkan angka kesembuhan

para pasien (PDPI, 2020). Selain itu, untuk mencegah pertambahan jumlah kasus, dilakukan juga upaya pencegahan yang salah satunya dengan upaya meningkatkan imunitas (Kemenkes RI, 2020). Penyakit yang disebabkan oleh virus, termasuk COVID-19, memiliki sifat *self-limiting* sehingga dapat diartikan kesembuhan seseorang dipengaruhi oleh imunitas yang dimilikinya (Krinsky, 2016).

Saat ini, banyak penelitian yang dilakukan terhadap vitamin maupun mineral untuk pencegahan dan juga terapi COVID-19 (Michienzi and Badowski, 2020). Adapun vitamin dan mineral yang dapat digunakan dalam hal ini adalah vitamin dan mineral yang memiliki efek antivirus, antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, dan mengatasi gangguan vascular (Febriana, 2021). Beberapa mineral dan vitamin yang dapat membantu respons imun terhadap virus SARS-CoV-2 ini diantaranya adalah vitamin A, B, C, D dan E, serta mineral seperti selenium, magnesium, dan zink (Michienzi and Badowski, 2020). Selain itu, dalam Pedoman Tatalaksana COVID-19 yang ada saat ini, zink, vitamin C dan D digunakan sebagai pilihan terapi untuk pasien terkonfirmasi COVID-19 dari tanpa gejala hingga kritis (PDPI, 2020). Oleh karena itu, artikel *review* ini disusun bertujuan untuk mengetahui peran vitamin C, D, dan zink dalam sistem imun sebagai upaya pencegahan dan terapi COVID-19.

METODE

Sumber data yang digunakan dalam penulisan artikel *review* ini adalah jurnal ilmiah dan jurnal *review* nasional maupun internasional yang diperoleh melalui Pubmed dan Google Scholar. Pencarian dilakukan terhadap jurnal yang diterbitkan antara tahun 2016-2021 dengan kata kunci “*vitamin C*”, “*vitamin D*”, “*zinc*”, “*immunity*”, dan “*COVID-19*”. Dari pencarian

tersebut diperoleh 33 jurnal dan dipilih 15 jurnal yang relevan dengan tujuan penulisan *review* artikel ini. Adapun referensi pendukung yang diperlukan juga diperoleh melalui sarana internet.

PATOGENESIS COVID-19

Virus SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel paru-paru melalui reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) (Lu *et al.*, 2020). Pada saat masuk, virus SARS-CoV-2 mengikat sel epitel alveolar manusia melalui ikatan yang diperantarai protein S (spike) virus dengan reseptor ACE2 dan mengaktifkan sistem imun bawaan dan adaptif (Huang *et al.*, 2020). Selama virus bereplikasi, sel inang memberikan respon berupa pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang menimbulkan pelepasan sitokin proinflamasi, sehingga terjadi disregulasi respon imun inang yang mengarah pada perkembangan sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (Huang *et al.*, 2020).

Penyebaran virus ini utamanya terjadi melalui kontak erat, *droplet* pernapasan ketika orang yang terinfeksi batuk, bersin, atau berbicara (Xu *et al.*, 2020). Gejala yang ditimbulkan bervariasi, mulai dari tanpa gejala, hingga gejala yang parah, seperti demam, batuk kering, sesak napas, malaise, sakit tenggorokan, sakit kepala, muntah, diare, dan sindrom gangguan pernapasan akut (Shakoor *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2021).

Vitamin C

Vitamin C yang dikenal juga sebagai asam askorbat merupakan suatu antioksidan kuat dan dapat digunakan untuk meningkatkan sistem imun tubuh dan bermanfaat dalam mengatasi infeksi (Kumari *et al.*, 2020).

Vitamin C bertindak sebagai antioksidan yang dapat menangkap *reactive oxygen species*

(ROS), sehingga melindungi biomolekul seperti protein, lipid dan nukleotida dari kerusakan dan disfungsi oksidatif (Kumar *et al.*, 2021; Shakoor *et al.*, 2020). Vitamin C juga diketahui terlibat dalam fungsi seluler sistem imunitas bawaan dan adaptif (Ang *et al.*, 2018). Vitamin C berperan dalam meningkatkan integritas epitel penghalang yang merupakan lini pertahanan pertama dalam melawan patogen eksternal (Carr and Maggini, 2017).

Selain sebagai antioksidan, peran vitamin C sebagai kofaktor pada berbagai enzim pengatur biosintetik dan gen memainkan peran kunci dalam efek imunomodulasi. Vitamin C merangsang kemotaksis neutrofil ke tempat infeksi, meningkatkan fagositosis dan pelepasan ROS dan membunuh mikroba. Pada saat yang sama, vitamin C melindungi jaringan inang dari kerusakan yang berlebihan dengan meningkatkan apoptosis neutrofil dan pembersihan oleh makrofag dan mengurangi nekrosis neutrofil dan NETosis (Carr and Maggini, 2017).

Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa pemberian vitamin C 200 mg/hari dapat mengurangi durasi flu pada orang dewasa dan anak-anak. Hal ini dikaitkan dengan peran vitamin C dalam meningkatkan sistem imun dan mengurangi keparahan gejala (Hemila and Chalker, 2013). Sebuah uji klinis dilakukan terhadap 167 pasien yang mengalami sepsis dengan gangguan pernapasan. Hasil menunjukkan bahwa terdapat penurunan tingkat kematian dan bebas ICU hingga 28 hari serta lama perawatan hingga 60 hari pada pasien yang diberikan infus vitamin C dosis tinggi (50 mg/kg setiap 6 jam selama 96 jam) dibandingkan dengan placebo (Fowler *et al.*, 2019).

Sebuah studi kasus pada 17 pasien yang diberikan 1 g vitamin C intravena setiap 8 jam selama 3 hari melaporkan tingkat kematian 12%

dengan tingkat intubasi dan ventilasi mekanis 18%. Studi ini memberikan hasil bahwa pemberian vitamin C secara intravena dapat menurunkan kadar penanda inflamasi secara signifikan serta memberikan manfaat dalam pengobatan pasien COVID-19 dengan gejala sedang hingga berat (Hiedra *et al.*, 2020). Berdasarkan hal itu, vitamin C memiliki potensi untuk melindungi tubuh dari infeksi karena perannya pada kesehatan tubuh, terutama pada individu yang berisiko (Carr and Maggini, 2017). Disisi lain, dalam pedoman tatalaksana pasien COVID-19, vitamin C digunakan dalam regimen terapi, baik pada pasien tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang maupun berat (PDPI, 2020).

Vitamin D

Vitamin D adalah prekursor hormon steroid yang larut lemak, dan dapat diperoleh dari sumber makanan. Selain itu, vitamin D juga dapat diperoleh dengan paparan sinar matahari yang cukup melalui konversi *7-dehydrocholesterol* di kulit dengan bantuan sinar UV B, kemudian mengalami proses hidroksilasi di hati yang selanjutnya diubah menjadi hormon aktif 1,25-hidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) di ginjal (Shakoor *et al.*, 2020).

Vitamin D berperan penting dalam regulasi sistem imun, memberikan fungsi antimikroba dan aktivitas imunomodulator dalam imunitas bawaan dan adaptif (Hadizadeh, 2020). Metabolit aktif vitamin D yang dikenal juga sebagai *calcitriol*, berikatan dengan reseptor vitamin D yang ditemukan pada sel imun dan sel epitel paru untuk kemudian membentuk kompleks dan menstimulasi pelepasan peptida antimikroba *cathelicidin* dan *defensin* (Gombart, 2009). Hal ini merupakan peran vitamin D dalam imunitas seluler bawaan bersama dengan dalam menjaga integritas kait antar sel (Grant *et al.*, 2020).

Vitamin D juga meningkatkan sistem imun adaptif dengan menstimulasi sel T regulator, menekan respon sel Th1 dan menginduksi sel Th2 sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi (Sharifi *et al.*, 2019; Panfili *et al.*, 2021). Vitamin D juga meningkatkan ekspresi gen antioksidan, seperti *glutathione reduktase* sehingga mengurangi radikal bebas yang dihasilkan dalam peradangan (Lei *et al.*, 2017).

Sebuah meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa peningkatan kadar vitamin D berkaitan dengan penurunan risiko infeksi saluran pernapasan atas atau bawah (Martineau *et al.*, 2017).

Dalam sebuah studi meta-analisis dari tujuh studi retrospektif disimpulkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berkaitan signifikan dengan hasil dan prognosis pasien yang lebih buruk (Munshi *et al.*, 2021). Studi meta-analisis lain menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berkaitan dengan peningkatan risiko infeksi COVID-19 (Teshome *et al.*, 2021). Berdasarkan hal itu, kekurangan vitamin D berkaitan dengan risiko kejadian dan keparahan COVID-19 (Ilie *et al.*, 2020). Defisiensi vitamin D sering terjadi pada lanjut usia dan pasien dengan komorbid yang terkait dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19 (Carr and Maggini, 2017).

Disisi lain, sebuah meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa peningkatan kadar vitamin D berkaitan dengan penurunan risiko infeksi saluran pernapasan atas atau bawah (Martineau *et al.*, 2017). Oleh karena itu, suplementasi vitamin D disarankan untuk meningkatkan imunitas dan mengurangi risiko infeksi terutama pada individu yang rentan dan mengalami defisiensi (Shakoor *et al.*, 2020).

Zink

Zink (Zn) adalah *trace mineral* kedua terbanyak setelah besi dalam tubuh yang terdapat di semua jaringan dan cairan tubuh (Kambe *et al.*, 2014). Zink berperan penting pada kesehatan, terutama dalam menjaga fisiologi, pertumbuhan, dan perkembangan imunitas (Samad *et al.*, 2021). Defisiensi zink dapat menekan respon imun bawaan dan adaptif yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Bauer *et al.*, 2020). Defisiensi zink (serum Zn <0.7 mg/L) juga dikaitkan dengan faktor risiko pada pneumonia serta peningkatan inflamasi (Alexander *et al.*, 2020).

Zink diketahui memiliki sifat anti-inflamasi, antioksidan, imunomodulasi, dan antivirus (Read *et al.*, 2019). Aktivitas antiinflamasi zink melalui penghambatan aktivitas pensinyalan *nuclear factor kappa B* (NF-κB) yang mengakibatkan penurunan produksi sitokin proinflamasi (Skalny *et al.*, 2020). Zink juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan melalui perannya sebagai kofaktor enzim antioksidan seperti *glutathione* dan *catalase* (Oyagbemi *et al.*, 2021). Peran zink dalam imunitas yang diperantarai sel, yaitu melalui pengendalian fungsi dan proliferasi neutrofil, *natural killer cells* (NK cells), makrofag, limfosit T dan B serta produksi sitokin (Rahman and Idid, 2021).

Zink diketahui berperan dalam menjaga integritas epitel penghalang yang penting untuk pertahanan pertama dan mencegah masuknya patogen, termasuk SARS-Cov-2 (Name *et al.*, 2020). Zink juga meningkatkan pembersihan mukosiliar sel epitel di saluran pernapasan (Skalny *et al.*, 2020). Selain itu, zink juga menunjukkan aktivitas antivirus. Data *in vitro* menunjukkan bahwa kation Zn^{2+} dapat menghambat aktivitas RNA polimerase SARS-coronavirus (*RNA dependent RNA polymerase*, RdRp) dengan

menekan replikasinya (te Velthuis *et al.*, 2010).

Sebuah uji coba terkontrol secara acak pada 103 anak usia 1 bulan – 5 tahun dengan pneumonia menunjukkan peningkatan klinis yang signifikan pada kelompok yang diberikan zink dengan placebo (Acevedo-Murillo *et al.*, 2019). Uji coba terkontrol secara acak lain dilakukan di Thailand terhadap 64 anak dengan usia yang sama. Studi menunjukkan bahwa perbaikan gejala yang lebih cepat dan masa rawat inap yang lebih pendek (Rerksuppaphol and Rerksuppaphol, 2019). Selain itu, sebuah studi kasus terhadap empat pasien dengan COVID-19, pemberian zink oral dosis tinggi (hingga 207 mg/hari) terkait dengan peningkatan oksigenasi dan kecepatan perbaikan sesak napas setelah 1 hari pengobatan (Finzi, 2020).

Hingga saat artikel ini ditulis, belum tersedia studi klinis yang cukup yang melaporkan tentang efek penggunaan zink dalam terapi atau pencegahan COVID-19. Dengan perannya dalam fungsi imunitas dan potensi mengurangi replikasi virus, banyak uji klinis yang dilakukan untuk mengevaluasi potensi zink dalam pencegahan atau pengobatan pasien COVID-19 (Bauer *et al.*, 2020).

KESIMPULAN

Sistem imun yang kuat diperlukan untuk melindungi dan mencegah tubuh dari infeksi COVID-19. Berdasarkan studi yang tersedia, zink, vitamin C dan D memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, dan menjaga integritas epitel penghalang sehingga vitamin dan mineral tersebut dapat bermanfaat dalam meningkatkan imunitas tubuh dan dapat digunakan untuk terapi dan pencegahan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Acevedo-Murillo, J. A., M. L. García León, V. Firo-Reyes, J. L. Santiago-Cordova, A. P. Gonzalez-Rodriguez, and R. M. Wong-Chew. 2019. Zinc Supplementation Promotes a Th1 Response and Improves Clinical Symptoms in Fewer Hours in Children With Pneumonia Younger Than 5 Years Old. A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pediatr*. Vol 7: 431.
- Alexander, J., A. Tinkov, T. A. Strand, U. Alehagen, A. Skalny, *et al.* 2020. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. Vol 2(8): 2358.
- Ang, A., J. M. Pullar, M. J. Currie, M. C. M. Vissers. 2018. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans*. Vol 46(5): 1147-1159.
- Bauer, S, A. Kapoor, M. Rath, and S. Thomas. 2020. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleve Clin J Med*.
- Carr, A. C. and S. Maggini. 2017. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. Vol 9(11): 1211.
- Febriana, L. 2020. Potensi Suplemen dalam Tatalaksana COVID-19. *CDK*. Vol 48(2): 93-96.
- Finzi, E. 2020. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients. *Int. J. Infect. Dis*. Vol 99: 307–309.
- Fowler, A. A., J. D. Truwit, R. D. Hite, P. E. Morris, C. DeWilde, *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. *JAMA*. Vol 322(13): 1261–1270.
- Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009;4(9):1151-1165.
- Grant W. B., H. Lahore, S. L. McDonnell, C. A. Baggerly, C. B. French, *et al.* 2020. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. Vol 12(4): 988.
- Hadizadeh, Fatemeh. 2021. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutrition reviews*. Vol 79(2): 200–208.
- Hemila, H., and E. Chalker. 2013. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*. Vol 2013(1): CD000980.
- Hiedra, R., K. B. Lo, M. Elbashabsheh, F. Gul, R. M. Wright, *et al.* 2020. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev. Anti. Ther.* Vol 18 : 1259–1261.
- Huang, C., Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, *et al.* 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. Vol 395(10223): 497–506.
- Ilie, P. C., S. Stefanescu, and L. Smith. 2020. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. Vol 32:1195–8.
- Kakodkar P, Kaka N, Baig M. 2020. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 12(4):e7560. DOI 10.7759/cureus.7560.
- Kambe, T., A. Hashimoto, S. Fujimoto. 2014. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell Mol Life Sci*. Vol 71(17): 3281-95.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disese (COVID-19)*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Krinsky D. L. 2016. Preventive and Nonpharmacologic Options for Colds and Influenza. *Pharmacy Today*. Vol 22(11): p16.
- Kumar, P., M. Kumar, O. Bedi, M. Gupta, S. Kumar, G. Jaiswal, *et al.* 2021. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. Vol 10:1–16.
- Kumari, P., S. Dembra, P. Dembra, F. Bhawna, A. Gul, *et al.* 2020. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*. Vol 12(11): e11779.
- Lei, G.S., C. Zhang, C. B. H. Cheng, and C. H. Lee. 2017. Mechanisms of action of vitamin D as supplemental therapy for Pneumocystis pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother*. Vol 61(10): e01226-17.
- Lu, R., X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, *et al.* 2020. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications For Virus Origins And Receptor Binding. *Lancet*. 395(10224): 565-574.
- Martineau, A. R., D. A. Jolliffe, R. L. Hooper, L. Greenberg, J. F. Aloia, *et al.* 2017. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical research ed.)*. Vol 356: i6583.
- Michienzi, S. M., and M. E. Badowski. 2020. Can vitamins and/or supplements provide hope

- against coronavirus? *Drugs in context*, 9, 2020-5-7.
- Munshi, R., M. H. Hussein, E. A. Toraih, R. M. Elshazali, C. Jardak, *et al.* 2021. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol*. Vol 93(2):733-740.
- Name, J. J., Souza, A., Vasconcelos, A. R., Prado, P. S., & Pereira, C. 2020. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Frontiers in nutrition*. Vol 7(606398): 1-14.
- Ohaegbulam, K. C., M. Swalih, P. Patel, M. A. Smith, and R. Perrin. 2020. Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *American Journal of Therapeutics*. Vol 27(5): e485–e490.
- Oyagbemi, A. A., T. O. Ajibade, Y. G. Aboua, I. T. Gbadamosi, A. Adedapo, *et al.* 2021. Potential health benefits of zinc supplementation for the management of COVID-19 pandemic. *Journal of Food Biochemistry*. Vol 45(2): e13604.
- 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.
- Panfili, F. M., M Roversi, P. D'Argenio, P. Rossi, M. Cappa, and D. Fintini. 2021. Possible role of vitamin D in COVID-19 infection in pediatric population. *Journal of Endocrinological Investigation*. Vol 44(1): 27-35.
- Persatuan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2002. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3*. Jakarta: PDPI.
- Rahman, M. T., and S. Z. Idid. 2021. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biological Trace Element Research*. Vol 199(2): 550–558.
- Read, S. A., S. Obeid, C. Ahlenstiel, and G. Ahlenstiel. 2019. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr*. Vol 10(4):696-710.
- Rerksupphol, S., and L. Rerksupphol. 2019. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatric Reports*. Vol 11(2): 7954.
- Samad, N., T. E. Sodunke, A. R. Abubakar, I. Jahan, P. Sharma, *et al.* 2021. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *Journal of Inflammation Research*. Vol 14: 527–550.
- Shakoor, H., J. Feehan, A. S. Al Dhaheri, H. I. Ali, C. Platat, *et al.* 2021. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. Vol 143.
- Sharifi, A., H. Vahedi, S. Nedjat, H. Rafiei, and M. J. Hosseinzadeh-Attar. 2019. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: A randomized placebo-controlled trial. *APMIS*. 127(10):681-687.
- Skalny, A. V., L. Rink, O. P. Ajsuvakova, M. Aschner, V. A. Gritsenko, *et al.* 2020. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID19. *Int J Mol Med*. Vol 46(1): 17–26.
- te Velthuis, A. J., S. H. van den Worm, A. C. Sims, R. S. Baric, E. J. Snijder, and M. J. van Hemert. 2010. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. Vol 6(11): e1001176.

- Teshome, A., A. Adane, B. Girma, and Z. A. Mekonnen. 2021. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*. Vol 9: 624559.
- Xu, Y., D. J. Baylink, C-S. Chen, M. E. Reeves, J. Xiao, *et al.* 2020. The importance of vitamin d metabolim as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. Vol 18(322): 1-12.