

Systematic Review: Pengaruh Vitamin C terhadap Penderita Covid-19 Derajat Berat

Hikmah Azzahro*, Lisa Nuril Himawati, Fajar Awalia Yulianto, Raden Ganang Ibnusantosa

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*hikmah.azzahro@gmail.com, lisanurilhimawati.lnh@gmail.com, awaliayulianto@gmail.com, ganangibnusantosa@gmail.com

Abstract. The COVID-19 outbreak is still a world health problem. The mortality rate of COVID-19 increased in patients with severe degrees. There has been no right antiviral drug to eliminate the SARS-COV2 virus so there are several therapeutic options to help eliminate the virus. One of the recommended therapies is micronutrients such as vitamin C. Some studies mention that vitamin C has benefits for COVID-19 sufferers. This study aims to analyze the effects of vitamin C on COVID 19 severe patients. The study was conducted using systematic review methods by taking data from Medline, Springerlink, Science direct, and Proquest taken in 2020-2021. Obtained 404 articles, then eliminated duplicate articles, then the application of inclusion criteria, exclusion criteria so as to get 2 articles. After that, the eligibility criteria are based on Joana Briggs Intitude in the two articles. The first article's research design was a randomized controlled trial (RCT), and the second article used cohort study. Both articles use sequential organ failure assessment (SOFA score) measurements. The results in the first article mention that HDIVC does not increase IMVFD28, but shows benefits for COVID-19 degree weight, with an increase in P/F ratio and decreased interleukin (IL-6), while in the second article mentions that vitamin C contributes to aggressive development slowdown and death due to COVID-19. The conclusion of both studies is that vitamin C affects COVID-19 degrees of weight by slowing progressivity and helping to reduce mortality.

Keywords: *Severe COVID-19, Vitamin C.*

Abstrak. Wabah COVID-19 masih menjadi masalah kesehatan dunia. Angka mortalitas COVID-19 meningkat pada pasien dengan derajat berat. Belum ditemukan obat antivirus yang tepat untuk mengeliminasi virus SARS-COV2 sehingga terdapat beberapa pilihan terapi untuk membantu eliminasi virus tersebut. Salah satu terapi yang disarankan adalah mikronutrisi seperti vitamin C. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa vitamin C memiliki manfaat terhadap penderita COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek vitamin C pada pasien COVID 19 derajat berat. Penelitian dilakukan menggunakan metode systematic review dengan mengambil data dari Medline, Springerlink, Science direct, dan Proquest yang diambil pada 2020-2021. Didapatkan 404 artikel, kemudian dihilangkan artikel yang duplikasi, lalu penerapan kriteria inklusi, kriteria eksklusi sehingga mendapatkan 2 artikel. Setelah itu dilakukan kriteria kelayakan berdasar atas Joana Briggs Intitude terhadap 2 artikel tersebut. Desain penelitian artikel pertama adalah *randomized controlled trial* (RCT), dan artikel kedua menggunakan *cohort study*. Kedua artikel tersebut menggunakan pengukuran *sequential organ failure assessment* (SOFA score). Hasil pada artikel pertama menyebutkan bahwa HDIVC tidak meningkatkan IMVFD28, tetapi menunjukkan manfaat untuk COVID-19 derajat berat, dengan peningkatan rasio P/F dan menurunkan interleukin (IL-6), sedangkan pada artikel kedua menyebutkan bahwa vitamin C berkontribusi pada perlambatan perkembangan agresif dan kematian karena COVID-19. Kesimpulan dari kedua penelitian tersebut adalah vitamin C mempengaruhi COVID-19 derajat berat dengan memperlambat progresivitas dan membantu menurunkan mortalitas.

Kata Kunci: *COVID-19 Derajat Berat, Vitamin C.*

A. Pendahuluan

Wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) mulai terjadi dari awal tahun 2020. Tingginya tingkat penularan COVID-19 menyebabkan hampir semua negara terkena dampak wabah *Corona Virus Disease-19* (COVID-19).^{1,2} Per tanggal 9 Februari 2021, World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa terdapat 106,902,907 kasus terkonfirmasi di dunia dan terdapat 1.174.779 kasus terkonfirmasi di Indonesia.^{3,4} Kasus terbanyak COVID-19 di dunia adalah Amerika Serikat, India, dan Brazil.³ Oleh karena itu, COVID-19 menjadi masalah besar pada sistem kesehatan dunia juga belum diketahui kapan akan berakhir.^{5,6}

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit pernapasan, tetapi juga dapat berefek ke organ lain seperti ginjal, jantung, dan hati yang dapat meningkatkan angka kematian.⁷ COVID-19 dapat menyebabkan *Acute respiratory failure*, sekitar 5% dari pasien COVID-19 dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) karena mengalami komplikasi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) juga dapat menyebabkan *septic shock*, sepsis, dan kegagalan organ lain. Pada pasien pria dengan penyakit yang parah, adanya gangguan jantung, hiperglikemia dapat meningkatkan resiko kematian.⁸

Meskipun mekanisme cedera paru dan kegagalan multiorgan pada Covid-19 masih dalam penyelidikan, terdapat peningkatan kadar sitokin pada pasien COVID-19 fase yang lebih parah. Kadar sitokin serum yang meningkat pada pasien Covid-19 derajat berat termasuk interleukin-1 β , interleukin-6, IP-10, TNF, interferon- γ , protein inflamasi makrofag (MIP) 1 α dan 1 β , dan VEGF. Tingkat interleukin-6 yang lebih tinggi sangat terkait dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek. Selain peningkatan kadar sitokin sistemik dan sel imun teraktivasi, terdapat peningkatan kadar CRP dan d-dimer, hipoalbuminemia, disfungsi ginjal, dan efusi, pada penderita Covid-19 derajat berat.⁹

Pasien fase kritis memiliki konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang tinggi, seperti interleukin (IL)-6, dibandingkan dengan penderita COVID-19 fase sedang. Tingkat sitokin yang tinggi juga menunjukkan prognosis yang buruk pada COVID-19. Selain itu, ditemukan infiltrasi sel proinflamasi yang berlebih terutama yang melibatkan makrofag dan sel T-helper 17 pada jaringan paru pasien COVID-19 melalui pemeriksaan postmortem.¹⁰

Penatalaksanaan COVID-19 utamanya bersifat suportif karena belum ada pengobatan antivirus yang tepat untuk mengeliminasi SARS COV-2.¹⁰ Suplementasi dengan mikronutrien, seperti vitamin dan mineral semakin diminati sebagai bagian dari terapi suportif COVID-19.¹¹ Berdasar atas penelitian yang dilakukan oleh Messina Giovanni, dkk. disebutkan bahwa vitamin C dapat membantu menurunkan keparahan gejala pasien dengan COVID-19.¹²

Vitamin C berperan sebagai penunjang sistem imun tubuh, antioksidan, dan antiinflamasi. Vitamin C dapat meningkatkan imunitas tubuh dengan memperkuat sistem imunitas bawaan dan adaptif. Pemberian vitamin C meningkatkan kelangsungan hidup pasien COVID-19 dengan melemahkan aktivasi yang berlebih dari respons imunitas tubuh.^{11,12}

Pada pasien COVID-19 akan banyak dikeluarkan radikal bebas seperti *reactive oxygen species* (ROS).¹³ Vitamin C berperan penting sebagai antioksidan karena mampu mendonasikan elektron dan mencegah ikatan agar tidak terjadi oksidasi. Namun, dengan sifat reaksi ini, vitamin C itu sendiri akan teroksidasi dalam prosesnya. Ketika vitamin C menyumbangkan elektron, mereka akan kehilangan elektron dan membentuk radikal bebas, yaitu *semidehydroascorbic acid* atau *ascorbyl radical*. Dibandingkan dengan radikal bebas lainnya, *ascorbyl radical* relatif lebih stabil dengan paruh waktu 105 detik dan cukup tidak reaktif. Oleh karena itu, vitamin C termasuk antioksidan yang direkomendasikan.¹⁴

Penggunaan vitamin C intravena dosis tinggi untuk terapi COVID-19 di China dan Amerika Serikat menunjukkan hasil yang menjanjikan.¹¹ Di China, pemberian vitamin C dosis tinggi melalui intravena efektif digunakan pada pasien dengan gejala yang parah.¹⁵ Pada penelitian yang dilakukan oleh Jovic Thomas H, dkk. menyebutkan bahwa belum terdapat bukti yang menunjukkan bahwa suplementasi vitamin mampu melawan COVID-19.¹⁶

Terjadinya peningkatan kasus COVID-19 setiap harinya dengan angka mortalitas yang cukup tinggi, namun belum terdapat terapi yang tepat untuk pengobatan COVID-19 membuat penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan metode systematic review mengenai

pengaruh vitamin C terhadap penderita COVID-19 derajat berat.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “bagaimana pengaruh vitamin C terhadap penderita COVID-19 derajat berat?”. Selanjutnya, Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh vitamin C terhadap penderita COVID-19 derajat berat.

B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah systematic review. Fokus utama penelitian ini adalah pengaruh vitamin C terhadap penderita COVID-19 derajat berat. Sampel penelitian ini berjumlah 404 artikel penelitian dari jurnal internasional. Data diekstraksi melalui tiga langkah. Pertama, pencarian data melalui tiga database seperti PubMed, SpringerLink, ScienceDirect, dan Proquest.

Kedua, judul dan abstrak dilakukan skrining menurut kriteria inklusi meliputi artikel penelitian yang telah dipublikasikan di jurnal internasional yang berkaitan dengan pengaruh vitamin C dengan penderita COVID-19 derajat berat menggunakan database; artikel yang diterbitkan dalam periode 2020 sampai dengan 2021; artikel penelitian full text; artikel dalam bahasa Inggris.

Pada tahap ketiga dilakukan skrining berdasarkan kriteria eksklusi yaitu judul artikel dengan abstrak berbeda; dan hasil penelitian berasal dari tesis, disertasi, web ataupun laporan penelitian. Artikel yang diperoleh adalah dua artikel yang kompatibel dengan PICOS: Populasi (“COVID-19”), Intervensi (vitamin C), Comparison (penderita COVID-19 derajat berat tanpa pemberian vitamin C), dan Studi (cohort study dan RCT). Setelah itu, dua artikel memenuhi kriteria kelayakan dinilai menggunakan daftar penilaian kritis Joanna Briggs Institute (JBI) yang dilakukan oleh peneliti, pasangan peneliti dan pembimbing.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1.

No	Judul/Tahun/ Peneliti	Tujuan/Responden/Desain Penelitian	Intervensi/Metode Pengukuran/Analisis	Hasil
1.	<i>Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients</i> 2020. Jing Zhang, dkk	Mengetahui efek vitamin C dosis tinggi pada pasien COVID-19 fase kritis. Penelitian ini dilakukan menggunakan <i>Randomized controlled trial</i> dengan responden 56 pasien COVID-19 fase kritis	dosis tinggi vitamin C melalui intravena. Metode pengukuran dengan mengukur SKOR SOFA, <i>ICU mortality</i> dan menggunakan Teknik analisis berupa Variable numerik menggunakan <i>standard deviation (SD)</i> atau <i>median with interquartile range (IQR)</i> menurut distribusinya dan dibandingkan dengan <i>t-test/Mann-Whitney U test</i>	HDIVC tidak meningkatkan IMVFD28, tetapi menunjukkan manfaat untuk COVID-19 yang sakit kritis, dengan peningkatan rasio P/F dan menurunkan IL6

2.	<i>Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19</i> 2021 Adrián, dkk	Mengetahui efek antioxidant, pentoxifylline dalam memperbaiki prognosis pasien pneumonia karena COVID-19 pada 10 pasien, terdiri dari 78 pria dan 32 wanita. menggunakan studi <i>Open, quasi-experimental, analytical, prospective</i>	Vitamin C, Vitamin E, N-acetylcysteine (NAC) dan Melatonin (MT). Metode pengukuran dengan mengukur SKOR SOFA, dan menggunakan Teknik analisis berupa uji non-parametrik (<i>Mann-Whitney test, t Kruskal-Wallis</i> , tergantung pada kasus tertentu) untuk membedakan variabel	Pengobatan dengan suplemen antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, NAC, dan MT plus Px dapat berkontribusi pada perlambatan perkembangan agresif dan mematikan COVID-19
----	--	---	--	---

Temuan studi termasuk deskripsi artikel ilmiah yang ditinjau menurut kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, ditemukan dua artikel dipilih untuk dianalisis dalam tinjauan sistematis ini. Dari artikel yang dipilih, 1 artikel merupakan penelitian *Randomized Controlled Trial* dan 1 artikel merupakan penelitian *cohort study*. Penelitian berasal dari China, dan Meksiko. Semua artikel penelitian yang dikaji menggunakan subjek penelitian pasien COVID-19 fase kritis dan penderita COVID-19 dengan pneumonia.^{17, 18}

Kedua artikel tersebut melakukan penelitian melalui data primer. Pada artikel pertama yaitu dengan demografi, antropometri, kondisi komorbid, tanda vital, *glasgow coma scale* (GCS) scores, dan *acute physiology and chronic health evaluation II* (APACHE II) scores, yang dilakukan pada hari pertama dilakukannya *randomization*. Lalu dilakukan pengambilan data laboratorium, *skor sequential organ failure assessment* (SOFA), PaO₂, dan terapi lain yang digunakan untuk monitor pada hari pertama, ketiga dan ketujuh.¹⁷ Pada artikel kedua dilakukan pemeriksaan dari saliva, swab nasofaring dan untuk menilai disfungsi organ dilakukan pemeriksaan skor SOFA yang dilakukan sejak awal masuk dan selama hari perawatan.¹⁸

Pengaruh pemberian vitamin C pada pasien COVID-19 derajat berat ditemukan pada kedua artikel yang dianalisis melalui *systematic review*. Penelitian yang dilakukan oleh Jing Zhang, dkk menyatakan hasil dari penelitiannya, yaitu dosis tinggi vitamin C melalui intravena tidak meningkatkan IMVFD28, tetapi menunjukkan manfaat untuk COVID-19 fase kritis, dengan peningkatan rasio P/F (PaO₂/FiO₂) yang digunakan untuk pengukuran oksigenasi pasien COVID-19 dan menurunkan IL6.¹⁷

Adrián, dkk menyatakan bahwa pengobatan dengan suplemen antioksidan seperti Vitamin C, Vitamin E, NAC, dan MT plus Px dapat berkontribusi pada perlambatan perkembangan agresif dan kematian karena COVID-19.¹⁸

Terdapat 2 artikel mengenai pengaruh vitamin C terhadap penderita COVID-19 derajat berat yang sesuai dengan kriteria kelayakan. Kedua artikel tersebut dilakukan penelitian pada tahun 2020, namun di negara yang berbeda. Satu artikel dilakukan di Asia yaitu Cina dan yang lainnya di Meksiko.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh vitamin C pada pasien COVID-19 derajat berat. Hal tersebut sesuai dengan kedua artikel yang menyatakan bahwa vitamin C berpengaruh terhadap penderita COVID-19 derajat berat dengan menghambat progresivitas dan mortalitas karena COVID-19.

Berdasar atas artikel yang telah dikaji, hasil yang didapatkan sebagai berikut:

1. Jing Zhang, dkk (2020) berjudul Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients berasal dari Cina dengan usia pasien 66.7±12.7, berat badan

62.0±10.5, tinggi badan 168.8±6.6, saturasi oksigen 93[88–98], APACHE II score 13.5[10.3–15.8], positif RT-PCR, pasien yang terkonfirmasi pneumonia gambaran rongga dada dan dirawat di ICU, PaO₂/FiO₂(P/F) < 300 mmHg. Pada grup intervensi HDIVC diberi 24 g vitamin C per hari. Pasien diberi infus vitamin C 12 g pada dilusi 50 ml dari air bakterostatik setiap 12 jam dengan kecepatan 12 ml/jam selama 7 hari. Pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa pemberian vitamin C tidak memperbaiki dari IMVFD28 namun memiliki manfaat untuk pasien COVID-19 dengan membaiknya PaO₂/FiO₂ (P/F rasio) dan menurunkan IL6.

2. Adrián, dkk (2021) berjudul *Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19*. Penelitian tersebut dilakukan di Meksiko dengan karakteristik partisipan yaitu berusia 57.9 ± 12.8, IMT 29.1 ± 4.1, PaO₂/FiO₂ 149.7 ± 60.7, D-Dimer 740 (200–35,200), IL-6 43.2 (7.8–638.5), skor SOFA 1 (0–8), Apache II 5 (3–14), SAPS II 27 (3–32), COVIDGRAM 116 (50–240), GCS 15 (12–15) menunjukkan bahwa pemberian 1 g tablet Vitamin C yang diberikan tiap 12 jam melalui rute oral atau naso-enteral tube selama 5 hari berperan dalam memperlambat perkembangan dan mencegah kematian karena COVID-19 dengan memperbaiki skor SOFA, Apache II, SAPS II, COVIDGRAM, GCS dan dengan menurunkan LPO, IL-6, CRP, PCT dan meningkatkan systemic TA

Kedua artikel tersebut menyatakan terdapat pengaruh pemberian vitamin C terhadap penderita COVID-19 derajat berat. Sehingga peneliti akan mengevaluasinya dengan kriteria hills.

Pertama, yaitu *strength of association* (21) Analisis terhadap kedua artikel tersebut menunjukkan bahwa vitamin C memengaruhi perkembangan COVID-19 derajat berat.

Kedua, yaitu konsistensi yang ditegaskan ketika studi epidemiologi multipel menggunakan berbagai macam lokasi, populasi, dan metode menunjukkan hubungan atau hasil yang konsisten antara dua variabel. Dalam artikel yang sudah dianalisis dapat dinilai konsistensi karena kedua artikel tersebut walaupun dengan metode, populasi dan lainnya yang berbeda tetapi tetap menunjukkan bahwa vitamin C berpengaruh terhadap COVID-19.

Ketiga, spesifitas, yaitu hubungan kausal yang spesifik. Pada artikel tersebut tidak memenuhi syarat spesifitas karena vitamin C tidak hanya bermanfaat untuk COVID-19 saja.

Keempat, yaitu temporalitas merupakan kesimpulan sementara yang menunjukkan adanya prinsip sebab-akibat. Kedua artikel tersebut memenuhi syarat ini karena vitamin C memiliki hubungan terhadap penderita COVID-19 derajat berat.

Kelima, yaitu biological gradient yang merupakan hubungan dosis-respon, yaitu hubungan antara paparan dan efek yang timbul. Pada artikel pertama menunjukkan bahwa pemberian vitamin C dosis 12gram vitamin C/50 ml setiap 12 jam selama 7 hari. Sedangkan pada artikel kedua diberikan vitamin C tablet 1gram setiap 12 jam secara oral atau nasoenteral tube selama 5 hari. Dari kedua artikel tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh terhadap COVID-19 derajat berat.

Keenam dan ketujuh, yaitu plausibility dan koherensi. Plausibility merupakan adanya hubungan konsistensi dengan pengetahuan mengenai penyebab dan mekanisme penyakit, sedangkan koherensi dipandang mirip dengan biological plausibility karena koherensi merupakan sebuah cerita sebab-akibat yang didasarkan dengan pengetahuan yang sudah ada sebelumnya dan tidak banyak berubah dari pengetahuan sebelumnya. Berdasar atas buku *current diagnosis and treatment 2021* bahwa disarankan untuk memberikan vitamin C sebagai pencegahan dan pengobatan terhadap penderita COVID-19. Ketika patogen masuk ke tubuh maka neutrofil, monosit, dan makrofag mengenali dan menghasilkan sitokin, menelan pathogen dengan fagositosis. Sel bawaan yang paling sering terlibat dalam patogenesis badai sitokin termasuk neutrofil, makrofag, dan sel NK. Neutrofil berfungsi sebagai perangkap ekstraseluler neutrofil, jaringan serat yang berkontribusi pada pembentukan trombus dan memperkuat produksi sitokin selama badai sitokin. Pada fase yang lebih berat makrofag menjadi aktif dan mengeluarkan sitokin dalam jumlah berlebihan, yang menyebabkan kerusakan jaringan parah yang dapat menyebabkan kegagalan organ.

Kelebihan interleukin-6 dapat memediasi penurunan fungsi sel NK dengan menurunkan produksi perforin dan granzim. IL-6 berperan sebagai critical cytokine pada respon inflamasi sistemik yang menyebabkan infiltrasi paru-paru dan kerusakan organ. Pemberian vitamin C dapat menghambat produksi IL6. Vitamin C berperan penting dalam imunomodulasi yang dapat menghambat aktivasi nuclear factor kappa-B (NFkB), yang merupakan faktor transkripsi proinflamasi primer, dan berperan penting dalam kekebalan keseluruhan, termasuk regulasi genetik kemokin, sitokin, molekul adhesi, mediator inflamasi dan penghambat apoptosis.

CRP diakui sebagai indikator peningkatan inflamasi sistemik yang memiliki korelasi positif dengan stres oksidatif dan penanda inflamasi termasuk IL-1, TNF α , IL-6 dan IL-8. Stres oksidatif pada dasarnya berkontribusi pada pelepasan (ROS) yang mengakibatkan disfungsi endotel dan peradangan. Vitamin C sebagai zat anti oksidan memberikan elektronnya ke ROS dan menetralkannya sebelum peroksidasi lipid dimulai. Selain itu, sifat anti-inflamasi dan antioksidan vitamin C dapat dikaitkan dengan kemampuannya untuk memodulasi aktivitas pengikatan DNA NF- κ B. Aktivasi NF- κ B terutama ditingkatkan oleh stres oksidatif dan menghasilkan ekspresi molekul adhesi sel yang diinduksi sitokin dalam endotel vaskular, dan akibatnya lebih banyak produksi produksi CRP yang diinduksi TNF- α dan IL-6 di hati. Para peneliti mengidentifikasi bahwa vitamin C dapat menghambat aktivasi NF- κ B, yang menyebabkan penurunan produksi CRP.

Sistem imun adaptif terdiri dari sel B dan sel T. Sel T berdiferensiasi menjadi sejumlah himpunan bagian dengan fungsi sel efektor berbeda yang berpotensi terlibat dalam badai sitokin. Sel T helper (Th1) tipe 1 dan limfosit T sitotoksik (CTL) terutama bertanggung jawab atas pertahanan pejamu terhadap infeksi virus. Sel Th1 mengatur perekrutan makrofag, sedangkan sel T helper tipe 2 (Th2) merekrut eosinofil dan basofil, sel T helper tipe 9 (Th9) merekrut sel mast, dan sel T helper tipe 17 (Th17) merekrut neutrophil. Sel Th1 menghasilkan interferon- γ dalam jumlah besar, menginduksi reaksi hipersensitivitas tertunda, mengaktifkan makrofag, dan penting untuk pertahanan melawan patogen intraseluler. Vitamin C dosis tinggi dapat mengatur proliferasi dan fungsi sel T, sel B, dan sel natural killer (NK) yang dapat membantu menghambat perkembangan COVID-19.

Kedelapan, yaitu penelitian eksperimen membuktikan risiko penyakit menurun setelah dilakukannya intervensi atau paparan. Pada kedua artikel menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan derajat berat memiliki angka mortalitas lebih rendah karena vitamin C dapat menurunkan mencegah progresivitas penyakit.

Kesembilan, yaitu analog yang artinya terdapat satu agen penyebab yang diketahui dan penyebab lainnya yang memiliki kesamaan dapat menimbulkan akibat yang sama. Pada penelitian ini vitamin C belum tentu menjadi penyebab penurunan mortalitas COVID-19 derajat berat karena terdapat factor lain seperti obat-obatan lain yang diberikan, dan sebagainya.

Berdasarkan kriteria Hills terdapat 7 kriteria yang menyatakan terdapat pengaruh vitamin C terhadap penderita COVID-19 derajat berat. Sedangkan spesifitas dan analogi tidak sesuai.

D. Kesimpulan

Berdasar atas hasil analisis dan pembahasan pada bab sebelumnya, dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat pengaruh pemberian vitamin C pada penderita COVID-19 derajat berat dengan membaiknya P/F rasio; memperbaiki ICU mortality; menurunkan IL-6, CRP, dan procalciton; meningkatkan TAC.

Acknowledge

Peneliti ucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Tadic M, Cuspidi C, Mancina G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: should we change the therapy? *Pharmacol Res.* 2020;158:104906. doi:10.1016/j.phrs.2020.104906

- [2] Yulianto FA, Nurhayati E. COVID-19 dalam angka. Edisi ke-1. Bandung: Pusat Penerbitan UNISBA (P2U) LPPM UNISBA;2020
- [3] WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Diakses 9 Februari 2021. Diunduh <https://covid19.who.int>
- [4] COVID-19 SP. Peta sebaran | satgas penanganan COVID-19. covid19.go.id. Diakses 9 Februari 2021. Diunduh <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- [5] Kretchy IA, Asiedu-Danso M, Kretchy JP. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: perspectives and experiences from low-and middle-income countries. *Res Soc Adm Pharm.* 2021;17(1):2023–26. doi:10.1016/j.sapharm.2020.04.007
- [6] Leo F, Wormanns D, Grohé C. COVID-19: A Pneumological point of view - long-term sequelae of COVID-19 - implications for follow-up in respiratory medicine. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2020;145(15):1086–92. doi:10.1055/a-1164-4040
- [7] Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: a selective review. *Asian J Psychiatry.* 2020;53:102188. doi:10.1016/j.ajp.2020.102188
- [8] Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100738. doi:10.1016/j.nmni.2020.100738
- [9] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(23):2255-2273. doi:10.1056/NEJMRA2026131/SUPPL_FILE/NEJMRA2026131_DISCLOSURES.PDF
- [10] Tang, Yujun, Jiajia Liu, Dingyi Zhang, Zhenghao Xu, Jinjun Ji, dkk. cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Frontiers in Immunology* 11. 2020;12:1708. doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708.
- [11] Abobaker A, Alzwi A, Alraiedd AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2020;72(6):1517–28. doi:10.1007/s43440-020-00176-1
- [12] Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Nunno ND, Mizio GD, dkk. Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3104. doi:10.3390/ijms21093104
- [13] Chavarría AP, Vázquez RRV, Cherit JGD, et al. Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* 2021;19:1379-1390. doi:10.1016/j.csbj.2021.02.009
- [14] Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(1):18-35. doi:10.1080/07315724.2003.10719272
- [15] Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)?. *Med Drug Discov.* 2020;5:100028. doi:10.1016/j.medidd.2020.100028
- [16] Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients.* 2020;12(9):2550. doi:10.3390/nu12092550
- [17] Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1). doi:10.1186/s13613-020-00792-3
- [18] Chavarría AP, Vázquez RRV, Cherit JGD, et al. Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:1379-1390. doi:10.1016/j.csbj.2021.02.009.
- [19] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19.* 1(2). 116-123.