

Beneficial vitamin D dan vitamin C in Covid-19: A Systematic Review

Danti Ayu Saraswati¹, Muhammad Ardi Munir^{2,3}

¹Medical Profession Program, Faculty of Medicine, Tadulako university- Palu, INDONESIA, 94118

²Departement of Social Health, Bioethics and Medical law, Faculty of Medicine, Tadulako University - Palu, INDONESIA, 94118

³Departement of Tropical Disease and Traumatology, Faculty of Medicine, Tadulako University- Palu, INDONESIA, 94118

Email : dantiasr25@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) merupakan virus yang berasal dari virus corona yaitu SARS-CoV-2. Kesehatan tubuh manusia sebagian besar dipengaruhi oleh kekebalan manusia. Salah satu cara pencegahan dan pengobatan yang berkaitan dengan gizi adalah dengan asupan vitamin C dan vitamin D, karena diyakini dapat memberikan efek positif bagi kekebalan tubuh.

Tujuan : Untuk mengetahui manfaat vitamin C dan Vitamin D pada pasien Covid-19.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode dengan sistematik review. Sumber dari penelitian diperoleh dengan mencari berbagai jurnal nasional dan internasional. Umumnya jurnal diindeks pada google scholar, Elsevier, science direct, NCBI, e-book, dan lainnya. Literature yang dikumpulkan sesuai dengan tema yang akan diangkat.

Hasil : Studi ini menunjukkan manfaat penggunaan vitamin C dan D untuk pengobatan pada pasien Covid-19. Vitamin C dan D meningkatkan daya tahan sel dengan mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh sistem imun bawaan, yang berperan dalam mengurangi kerusakan jaringan akibat peradangan, seperti yang ditemukan pada pasien COVID-19. Vitamin C dan D berperan dalam sistem kekebalan bawaan untuk menghasilkan sitokin antiinflamasi dan proinflamasi sebagai respons terhadap infeksi bakteri dan virus.

Kesimpulan : Vitamin C dan D memiliki manfaat yang signifikan terhadap infeksi Covid-19 dengan meningkatkan daya tahan sel dan menekan badai sitokin.

Kata kunci : Vitamin C, Vitamin D, COVID-19.

Pendahuluan

COVID-19 (coronavirus disease 2019) adalah jenis penyakit baru yang disebabkan oleh virus dari golongan coronavirus, yaitu SARS-CoV-2 yang juga sering disebut virus Corona. Awalnya, penyakit tersebut terjadi di Wuhan, China pada Desember 2019. Sejak itu, Covid -19 menyebar dengan cepat dari orang ke orang di semua negara termasuk Indonesia¹.

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) disebabkan oleh sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang merupakan tantangan bagi seluruh dunia. Menurut laporan WHO (World Health Organization), kejadian dan prevalensi infeksi virus ini masih meningkat

secara global. Pada tanggal 5 Agustus 2020, 18 juta orang telah terinfeksi dan lebih dari 669.000 orang telah meninggal dunia².

Salah satu cara pencegahan dan pengobatan yang berkaitan dengan gizi adalah dengan asupan vitamin C dan vitamin D, karena terbukti vitamin C dan vitamin D berpengaruh positif terhadap imunitas manusia¹. Vitamin D berperan dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus dan merangsang produksi peptida antimikroba. Ini dapat mencegah badai sitokin dengan mengurangi produksi sitokin inflamasi. Vitamin C dianggap sebagai agen antivirus karena dapat meningkatkan kekebalan. Pemberian vitamin C dapat meningkatkan tingkat

kelangsungan hidup pasien COVID-19 dengan melemahkan aktivasi respon imun yang berlebihan. Vitamin C meningkatkan pembentukan sitokin antivirus dan radikal bebas, sehingga mengurangi produksi virus. Ini dapat menipiskan peradangan yang berlebihan dan aktivasi sel kekebalan yang berlebihan³.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode dengan sistematik review. Sumber dari penelitian diperoleh dengan mencari berbagai jurnal nasional dan internasional. Umumnya jurnal diindeks pada google scholar, Elsevier, science direct, NCBI, e-book, dan lainnya. Literatur yang dikumpulkan sesuai dengan tema yang akan diangkat.

Hasil

Studi ini menunjukkan manfaat penggunaan vitamin C dan vitamin D terhadap pasien Covid-19. Vitamin C dan D meningkatkan daya tahan sel, dengan mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh sistem kekebalan bawaan yang berperan pada pengurangan kerusakan jaringan akibat inflamasi seperti yang ditemukan pada pasien COVID-19. Vitamin C dan D berperan pada sistem kekebalan bawaan mengembangkan sitokin anti inflamasi dan pro-inflamasi sebagai respons terhadap penyakit infeksi bakteri dan virus. Efek langsung vitamin D pada otot dan tulang pada pasien COVID-19 yaitu pengurangan

risiko jatuh dan patah tulang, selama rawat inap dan rehabilitasi.

PEMBAHASAN

Penyebaran Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) begitu cepat sehingga penyakit tersebut menyebar secara global dalam waktu yang singkat. Protein S di permukaan SARS-Co-V menempel pada reseptor ACE-2 (angiotensin converting enzyme 2) di permukaan paru-paru, dan kemudian menginfeksi sel-sel di paru-paru. Seseorang dengan daya tahan tubuh yang baik, infeksi virus ini dapat menimbulkan gejala yang ringan atau bahkan tanpa gejala. Namun, bagi orang dengan daya tahan tubuh yang lemah, virus ini dapat menyebabkan infeksi yang cukup serius¹.

Saat SARSCoV-2 memasuki tubuh manusia, sel darah putih merespons dengan memproduksi sitokin. Sitokin adalah protein yang diproduksi oleh sistem kekebalan dan dapat memainkan berbagai fungsi penting dalam transduksi sinyal sel. Sitokin kemudian menyebar ke jaringan yang terinfeksi dan mengikat reseptor sel ini, memicu respons peradangan. Dalam hal ini, sitokin akan berpindah ke jaringan paru-paru untuk melindunginya dari serangan SARS-CoV-2. Sitokin biasanya bertahan dalam jangka waktu tertentu dan akan berhenti ketika respon imun tubuh terus diproduksi dan responnya tidak terkendali. Dalam kasus

badai sitokin, sitokin akan terus mengirimkan sinyal, sehingga sel imun akan terus berdatangan dan merespons secara tidak terkendali. Saat sistem kekebalan mencoba membunuh virus, paru-paru menjadi sangat meradang¹.

Peran Vitamin C sebagai terapi Covid-19

Vitamin C dapat berperan dalam meningkatkan fungsi kekebalan bawaan dan meningkatkan respons imun seluler dan humoral. Ada bukti bahwa asupan mikronutrien yang tidak mencukupi (termasuk vitamin C) mengurangi resistensi terhadap infeksi dan meningkatkan komplikasi penyakit. Vitamin C dapat meningkatkan integritas penghalang epitel, yang merupakan garis pertahanan pertama melawan patogen eksternal. Vitamin C oral dosis tinggi (60 mg / kg) dapat meningkatkan aktivitas sel natural killer, yang berperan penting dalam imunitas bawaan terhadap infeksi virus⁴.

Vitamin C mengatur pelepasan berbagai agen inflamasi. Suplementasi vitamin C pada tikus dapat meningkatkan pelepasan interferon yang berperan penting dalam meningkatkan respon imun sel terhadap infeksi virus. Selain itu, vitamin C mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi, yang mungkin berperan dalam mengurangi badai sitokin pada infeksi SARS-CoV-2, sehingga mengurangi kerusakan jaringan akibat peradangan. Berdasarkan temuan di atas, vitamin C berpotensi membalikkan efek imunologis yang merusak dari infeksi

SARS-CoV-2, yang dapat menjadikannya pilihan pengobatan yang layak untuk COVID-19⁴.

Karena vitamin C memiliki kemampuan untuk memulihkan fungsi endotel, jika digunakan secara dini dalam pengobatan COVID-19 dapat membantu mengurangi risiko komplikasi. Faktanya, rumah sakit China telah mulai menggunakan vitamin C tipe IV dosis besar untuk merawat pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Dokter di China menyatakan bahwa mereka telah berhasil merawat 50 pasien dengan COVID-19 sedang hingga berat dengan dosis tinggi vitamin C IV: 10 g setiap hari untuk kasus sedang, dan 20 g setiap hari untuk kasus parah selama 7-10 hari. Perawatan ini meningkatkan hasil klinis. Dibandingkan dengan kelompok yang tidak diobati, pengobatan ini memperpendek durasi tinggal di rumah sakit 3-5 hari, dan tidak ada kematian yang dilaporkan pada kelompok pengobatan. Seorang dokter perawatan paru dan kritis di Amerika Serikat menyatakan bahwa dia merawat pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dengan dosis tinggi vitamin C IV (1500 mg, 4 kali sehari). Peningkatan yang signifikan terlihat dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima pengobatan vitamin C IV . Berdasarkan bukti di atas, vitamin C memiliki peran dalam pengobatan COVID-19 baik di rawat inap maupun rawat jalan, yang mengarah pada efek menguntungkan pada pasien dengan gejala ringan, serta

pasien dengan pneumonia berat, sepsis, dan ARDS⁴.

Asupan vitamin C harian yang direkomendasikan untuk orang dewasa adalah 90 mg / hari. Selama infeksi akut, diperlukan dosis vitamin C yang lebih tinggi untuk memenuhi kebutuhan metabolisme. Menurut rekomendasi nutrisi Amerika Serikat, batas atas vitamin C harian yang diperbolehkan adalah 2 gram. Dosis lebih dari 2 gram per hari dapat menyebabkan diare, sakit perut dan mual, yang akan hilang dengan sendirinya setelah mengurangi dosis. Yang mengkhawatirkan, vitamin C dosis tinggi (10 gram per hari) dapat menyebabkan kadar vitamin C yang berlebihan, yang dapat menyebabkan oksaluria dan meningkatkan risiko asam oksalat dan asam oksalat nefropati⁴.

Vitamin C juga dapat menghambat kemampuan neutrofil untuk membentuk perangkap ekstraseluler untuk neutrofil, yang dapat menyebabkan kerusakan organ dan kematian pada COVID-19. Vitamin C bermanfaat untuk penyakit trombotik atau tromboemboli umum pada pasien COVID-19. Sejak Februari 2020, lebih dari 10 uji klinis terkait COVID-19 telah dimulai atau diumumkan untuk mempelajari penggunaan vitamin C saja atau dalam kombinasi dengan satu atau lebih zat lain (seperti vitamin D, zinc gluconate, hydroxychloroquine dan azitromisin⁵.

VC intravena dosis tinggi juga telah berhasil digunakan dalam pengobatan 50 pasien

COVID-19 sedang hingga berat di Cina. Dosis yang digunakan bervariasi antara 10 g dan 20 g per hari, diberikan selama 8 - 10 jam. VC tambahan mungkin diperlukan di antara pasien dalam kondisi kritis. Indeks oksigenasi meningkat secara real time dan semua pasien akhirnya sembuh dan dipulangkan. Faktanya, VC dosis tinggi telah digunakan secara klinis selama beberapa dekade dan dokumen panel ahli baru-baru ini menyatakan dengan jelas bahwa rejimen ini (1,5 g / kg berat badan) aman dan tanpa efek samping yang besar. Karena perlu waktu lama untuk mengembangkan kemanjuran vaksin dan obat antivirus, VC dan antioksidan lain saat ini tersedia untuk mengurangi ARDS yang terkait dengan COVID-19. Mengingat bahwa VC dosis tinggi aman, profesional perawatan kesehatan harus memperhatikan peluang ini⁶. Sebuah metaanalisis telah menunjukkan bahwa pemberian vitamin C dosis tinggi pada permulaan flu biasa menurunkan durasi pilek dan meredakan gejala, seperti nyeri dada, demam, dan menggigil. Dalam penelitian lain, vitamin C intravena diberikan dengan dosis 1 g setiap 8 jam selama 3 hari, kepada 17 pasien yang terinfeksi COVID-19. Setelah pengobatan vitamin C, pasien mengalami penurunan penanda inflamasi, seperti feritin dan D-dimer, dan sebagian kecil dari kebutuhan oksigen inspirasi sebelumnya. Studi ini menunjukkan bahwa pemberian vitamin C

dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada pasien COVID-19, dengan mengurangi aktivasi respons imun yang berlebihan³.

COVID-19 dapat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut, infeksi sekunder, dan sepsis. Pengobatan intravena dengan vitamin C dosis tinggi telah menunjukkan manfaat. Infus intravena vitamin C (50 mg / kg berat badan) setiap 6 jam selama 96 jam secara signifikan menurunkan mortalitas dan meningkatkan jumlah hari bebas unit perawatan intensif (ICU) pada pasien dengan sepsis dan sindrom gangguan pernapasan akut, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dalam penelitian lain, tujuh bulan pengobatan dengan vitamin C intravena, hidrokortison, dan tiamin secara signifikan menurunkan mortalitas di rumah sakit pada pasien sepsis, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, kelompok perlakuan tidak mengalami kegagalan organ progresif terkait sepsis, termasuk cedera ginjal akut. Dalam kasus lain, seorang wanita 74 tahun dengan COVID-19 mengembangkan sindrom gangguan pernapasan akut dan syok septik. Pasien diobati dengan vitamin C intravena dosis tinggi (11 g / hari selama 10 hari) dan menunjukkan pemulihan yang cepat³.

Perawatan vitamin C dikenal untuk mencegah / menetralkan peradangan, mengurangi stres oksidatif, dan merangsang efek menguntungkan dari interferon dan

sitokin antivirus lainnya. Vitamin C adalah obat pilihan pada saat kritis ini karena diketahui dapat ditoleransi dengan baik pada dosis tinggi dengan sedikit efek samping⁷.

Vitamin C adalah nutrisi penting yang dapat berperan dalam berbagai fungsi kekebalan. Suplemennya telah menunjukkan efek menguntungkan pada berbagai jenis infeksi virus. Penurunan kadar asam askorbat ditemukan pada pasien dengan infeksi virus, sepsis, ARDS yang berhubungan dengan sepsis, dan penyakit serius lainnya. Selama proses infeksi, vitamin C dibutuhkan untuk membunuh neutrofil. Vitamin C terkonsentrasi di makrofag, bertanggung jawab untuk pematangan sel T, dan mendorong fagositosis dan apoptosis neutrofil fagositik. Oleh karena itu, infeksi virus tergantung pada tingkat keparahan virus dan dikaitkan dengan peningkatan metabolisme dan penurunan asam askorbat yang bersirkulasi⁸.

Vitamin C dapat berperan dalam meningkatkan fungsi kekebalan bawaan dan meningkatkan respons imun seluler dan humoral. Ada bukti bahwa asupan mikronutrien yang tidak mencukupi (termasuk vitamin C) mengurangi resistensi terhadap infeksi dan meningkatkan komplikasi penyakit. Vitamin C dapat meningkatkan integritas penghalang epitel, yang merupakan garis pertahanan pertama melawan patogen eksternal. Dosis vitamin C yang tepat dapat meningkatkan aktivitas sel pembunuh alami, dan sel pembunuh alami

berperan penting dalam kekebalan bawaan terhadap infeksi virus⁴.

Peran Vitamin D sebagai terapi Covid-19

Vitamin D adalah mikronutrien yang larut dalam lemak dan merupakan hormon yang diproduksi tubuh di bawah sinar matahari. Selain untuk menjaga keutuhan tulang, juga dapat berperan dalam pematangan berbagai sel (seperti sel imun)⁹. Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Severe Acute Respiratory Syndrome memasuki sel inang dengan mengikat angiotensin 2 converting enzyme (ACE2). Vitamin D dapat mengatur ACE2 dan memiliki efek antagonis pada renin, menyebabkan efek antiinflamasi vasodilatasi dan penyakit anti-coronavirus (COVID-19)¹⁰.

SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel pernapasan melalui reseptor ACE2, memicu pirolisis, dan melepaskan sitokin inflamasi (seperti IL6) dan kemokin. Ini menarik monosit, makrofag dan sel T, yang terakhir menghasilkan IFN-, yang selanjutnya meningkatkan peradangan. Dalam host yang immunocompromised, ini akan berkembang menjadi badai sitokin, ditambah dengan produksi antibodi non-neutralizing oleh sel B, yang akan menyebabkan kerusakan organ lebih lanjut. Vitamin D mengatur imunitas bawaan dan adaptif melalui reseptor vitamin D (VDR) dan CYP27B1, enzim mengubahnya menjadi metabolit kalsitriol aktif, yang keduanya diekspresikan dalam sel imun. Efek vitamin D pada kekebalan dan penyakit pernapasan akibat virus telah

diuji. Metabolit vitamin D tidak dapat secara konsisten mempengaruhi replikasi atau pembersihan virus pernapasan atau titer antibodi vaksinasi, tetapi mereka mengurangi ekspresi sitokin yang diinduksi oleh infeksi virus, termasuk IL6, TNF- α dan IFN- β . Efek anti-inflamasi lain dari vitamin D termasuk mengatur makrofag chemoattractant protein 1, interleukin 8, interferon tipe 1, TNF- α dan mengurangi spesies yang responsif terhadap oksigen (Chakhtoura, 2020). Vitamin D dapat mengurangi risiko infeksi virus dan kematian dengan beberapa cara. Sebuah studi tentang pentingnya vitamin D dalam mengurangi risiko flu biasa membagi unsur-unsur ini menjadi tiga kategori: kekebalan adaptif, penghalang tubuh, dan kekebalan seluler alami. Vitamin D meningkatkan imunitas bawaan seluler sebagian dengan menginduksi 1,25-dihydroxyvitamin D menjadi peptida antimikroba, seperti katelisin manusia, LL-37, dan pertahanan. Vitamin D juga dapat meningkatkan daya tahan sel dengan meningkatkan badai sitokin yang disebabkan oleh sistem kekebalan bawaan. Seperti yang ditemukan pada pasien COVID-19, sistem kekebalan bawaan menghasilkan sitokin anti-inflamasi dan pro-inflamasi sebagai respons terhadap infeksi bakteri dan virus. Vitamin D dapat mengurangi perkembangan sitokin Th1 pro inflamasi, yang disebut tumor necrosis factor alpha dan interferon. Pemberian vitamin D mengurangi produksi sitokin pro-

inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi melalui makrofag dan referensinya. Vitamin D adalah modulator imunitas yang efektif; 1,25 (OH) 2D3 merangsang respon yang diinduksi oleh tipe T-helper sel 1 (Th1), terutama dengan mencoba menekan produksi sitokin inflamasi IL-2 dan interferon gamma (INF π). Selain itu, 1,25 (OH) 2D3 mendorong pengembangan sitokin oleh sel T-helper tipe 2 (Th2), yang membantu meningkatkan penghambatan tidak langsung sel Th1 dengan melengkapi ini dengan tindakan yang dipengaruhi oleh berbagai jenis sel¹².

Vitamin D dapat mencegah badai sitokin pada pasien dengan COVID-19. COVID-19 dapat menyebabkan badai sitokin dan kerusakan imunogenik pada endotelium dan membran alveolar, yang dapat menyebabkan kematian pada COVID-19. Pasien yang sakit parah dengan COVID-19 memiliki sitokin proinflamasi tingkat tinggi, seperti IL-6, dibandingkan dengan pasien dengan gejala sedang. Peningkatan kadar IL-6 pada pasien COVID-19 yang sakit kritis terkait dengan deteksi asam nukleat SARS-CoV-2 dalam serum. Vitamin D dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12, dan IFN- γ dan juga anti radang³.

Manfaat vitamin D untuk pasien COVID19 didasarkan pada bukti in vitro dan in vivo tentang perannya sebagai muskuloskeletal dan imunomodulator serta perannya.

Tindakan pencegahan juga harus mencakup latihan fisik yang diawasi, asupan kalsium yang tepat, dan zat gizi mikro lainnya, yang diketahui dapat meningkatkan massa tulang dan sarcopenia pada orang tua dan subjek yang lemah^{13,17}.

Namun vitamin D memiliki peran yang kontradiktif dalam mencegah keparahan COVID-19. Karena dunia saat ini sedang menghadapi pandemi, penting juga untuk membicarakan hal ini. Setelah terhirup, virus SARS-CoV-2 menempel pada angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) yang diekspresikan pada permukaan sel epitel alveolar. Begitu virus berikatan dengan ACE2, ia mengurangi aktivitasnya, yang pada gilirannya mendorong aktivitas ACE1 untuk membentuk lebih banyak angiotensin II. Hal ini menyebabkan peningkatan vasokonstriksi paru dan keparahan COVID-19. Selain itu, vitamin D dapat menghambat aktivitas renin. Pada gilirannya, lebih sedikit angiotensin II yang dapat diproduksi, mengakibatkan lebih sedikit vasokonstriksi paru. Meskipun vitamin D menginduksi ekspresi ACE2 dan meningkatkan pengikatan virus, vitamin D mencegah respons vasokonstriksi paru pada kasus COVID-19. COVID-19 bukanlah penyakit terisolasi di mana vitamin D bekerja dengan cara ini. Berdasarkan pengamatan di atas, kami menyimpulkan bahwa vitamin D dapat mengurangi keparahan COVID-19 seperti flu^{14,18}.

Peningkatan produksi glutathione mencegah penggunaan vitamin C, yang memiliki aktivitas antibakteri potensial dan telah direkomendasikan untuk mencegah dan mengobati infeksi COVID-19. Hingga saat ini, suplemen vitamin D aman dikonsumsi orang dewasa hingga 100 gram per hari. Banyak kelompok pakar kini merekomendasikan suplemen vitamin D untuk lansia, meski kadarnya di bawah level tersebut. Sebuah studi melaporkan bahwa asupan suplemen vitamin D pada 100-250 g / hari selama 6 minggu meningkatkan konsentrasi serum dasar 25 (OH) D dari 2 menjadi 3 kali lipat, masing-masing, tanpa efek kesehatan yang merugikan^{15,19}.

Suplementasi vitamin D dapat menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan akut. Temuan ini menunjukkan bahwa vitamin D dapat dianggap sebagai alternatif (pencegahan atau terapeutik) untuk infeksi pernapasan setelah penelitian dan uji coba lain yang direkomendasikan oleh WHO⁴. Kami merekomendasikan untuk menjaga dosis harian Vit D di bawah 4000 IU / hari, yang bermanfaat untuk meningkatkan kekebalan terhadap infeksi COVID-19^{16,20}.

Kesimpulan

Vitamin C dan D memiliki manfaat yang signifikan terhadap infeksi Covid-19 dengan meningkatkan daya tahan sel dan menekan badai sitokin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mulyati, Budi. Potensi Herbal Dalam Pencegahan Dan Penanganan Pasien Covid-19. *Jurnal Industri Elektro Dan Penerbangan*, 2021, 10.1.
2. Liu, Guoqiang; Hong, Tianpei; Yang, Jin. A Single Large Dose Of Vitamin D Could Be Used As A Means Of Coronavirus Disease 2019 Prevention And Treatment. *Drug Design, Development And Therapy*, 2020, 14: 3429.
3. Bae, Minkyung; Kim, Hyeyoung. Mini-Review On The Roles Of Vitamin C, Vitamin D, And Selenium In The Immune System Against Covid-19. *Molecules*, 2020, 25.22: 5346.
4. Abobaker, Anis; Alzwi, Aboubaker; Alraied, Alsalheen Hamed A. Overview Of The Possible Role Of Vitamin C In Management Of COVID-19. *Pharmacological Reports*, 2020, 1-12.
5. Feyaerts, Adam F.; Luyten, Walter. Vitamin C As Prophylaxis And Adjunctive Medical Treatment For COVID-19. *Nutrition*, 2020, 79: 110948.
6. Cheng, Richard Z. Can Early And High Intravenous Dose Of Vitamin C Prevent And Treat Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)?. *Medicine In Drug Discovery*, 2020, 5: 100028.
7. Patterson, Taylor; Isales, Carlos M.; Fulzele, Sadanand. Low Level Of Vitamin C And Dysregulation Of Vitamin C Transporter Might Be

- Involved In The Severity Of COVID-19 Infection. *Aging And Disease*, 2021, 12.1: 14.
8. Colunga Biancatelli, Ruben Manuel Luciano, Et Al. Quercetin And Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy For The Prevention And Treatment Of SARS-Cov-2 Related Disease (COVID-19). *Frontiers In Immunology*, 2020, 11: 1451.
 9. Malek Mahdavi, Aida. A Brief Review Of Interplay Between Vitamin D And Angiotensin-Converting Enzyme 2: Implications For A Potential Treatment For COVID-19. *Reviews In Medical Virology*, 2020, 30.5: E2119.
 10. Shojaeefar, Ehsan; MALIH, Narges; REZAEI, Nima. The Possible Double-Edged Sword Effects Of Vitamin D On COVID-19: A Hypothesis. *Cell Biology International*, 2021, 45.1: 54-57.
 11. Chakhtoura, M.; Napoli, N.; Fuleihan, G. El Hajj. Commentary: Myths And Facts On Vitamin D Amidst The COVID-19 Pandemic. *Metabolism-Clinical And Experimental*, 2020, 109.
 12. Arshad, Muhammad Sajid, Et Al. Coronavirus Disease (Covid-19) And Immunity Booster Green Foods: A Mini Review. *Food Science & Nutrition*, 2020, 8.8: 3971-3976.
 13. Tramontana, Flavia, Et Al. The D-Side Of COVID-19: Musculoskeletal Benefits Of Vitamin D And Beyond. *Endocrine*, 2020, 69.2: 237-240.
 14. Kumar, Deepak; Gupta, Prakamya; Banerjee, Dibyajyoti. Does Vitamin D Have A Potential Role Against COVID-19?. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020.
 15. Ali, Nurshad. Role Of Vitamin D In Preventing Of Covid-19 Infection, Progression And Severity. *Journal Of Infection And Public Health*, 2020.
 16. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):563–70.
 17. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;58–60.
 18. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–86.
 19. Wang D, Li Z, Liu Y. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics. *J Infect Public Health [Internet]*. 2020;13(10):1405–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.004>
 20. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):611–9.