

## Terapi Potensial Dari Diet Suplemen Nutrisi Dalam Pencegahan Penyakit Virus

Arninda Rahman<sup>1</sup>, Sheira Indah Anjani<sup>1</sup>, Risti Graharti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

### Abstrak

Peningkatan luar biasa dalam infeksi yang disebabkan oleh virus dan tingkat kematiannya telah menuntut untuk menghasilkan obat antivirus yang efektif dan aman. Perawatan simptomatik dan peningkatan imunitas tubuh adalah metode yang paling efisien karena tidak ada obat khusus yang tersedia untuk setiap penyakit virus. Ada beberapa senyawa alami yang tersedia, yang telah menunjukkan potensi antivirus dalam mencegah dan melemahkan penyakit virus. Diet kaya nutrisi dapat membantu mengurangi banyak infeksi virus. Nutrisi seperti vitamin (vitamin A, D, C, E, B6, dan B12) dan kelompok unsur memberikan nilai nutrisi tertinggi untuk semua sistem tubuh, termasuk tulang, kardiovaskular, hati, kulit, dan menunjang imunitas. Penelitian ini memberikan informasi tentang rekomendasi ilmiah berbasis diet, bukti, dan studi kasus di seluruh dunia sehubungan dengan fokus khusus pada infeksi yang disebabkan oleh virus. Pada studi ini, penggunaan senyawa bioaktif dalam mekanisme virus, khususnya SARS dan infeksi terkait virus pernapasan, akan dibahas, yang mungkin membantu dalam memfasilitasi pra-intervensi baik secara langsung sebagai suplemen/makanan yang diperkaya atau dalam kombinasi dengan obat-obatan farmasi. Metode penelitian ini dengan meninjau potensi kekebalan imun dalam kandungan diet suplemen berdasarkan studi laboratorium dan penelitian pada manusia melalui jurnal internasional, situs web terpercaya, dan buku dalam 10 tahun terakhir. Hasilnya ialah senyawa bioaktif seperti vitamin, unsur, dan mineral dengan khasiat antivirus yang terbukti, selain obat-obatan farmasi itu sendiri sebagai suplemen makanan, terbukti berperan penting dalam mengobati berbagai infeksi yang disebabkan oleh virus serta memperkuat sistem kekebalan tubuh.

**Kata Kunci:** Imunitas, kelompok unsur, mineral, suplemen makanan, virus, vitamin

## Potential Therapy Of Diet Nutritional Supplements In Prevention Of Virus Diseases

### Abstract

The tremendous increase in infections caused by viruses and their mortality rate has demanded producing effective and safe antiviral drugs. Symptomatic treatment and immune enhancement are the most efficient methods because no specific drugs are available for every viral disease. Several naturally occurring compounds available have demonstrated antiviral potential in preventing and debilitating viral diseases. A nutrient-rich diet can help reduce many viral infections. Nutrients such as vitamins (vitamins A, D, C, E, B6, and B12) and elemental groups provide the highest nutritional value for all body systems, including bones, cardiovascular, liver, skin, and support immunity. This research provides information on dietary-based scientific recommendations, evidence, and case studies worldwide concerning a particular focus on viral infections. In this study, the use of bioactive compounds in viral mechanisms, particularly SARS and respiratory viral infections, will be discussed, which may help in facilitating pre-intervention either directly as supplements/fortified foods or in combination with pharmaceutical drugs. This research method reviews the immune potential in the content of dietary supplements based on laboratory studies and human research through international journals, trusted websites, and books in the last ten years. The result is that bioactive compounds such as vitamins, elements, and minerals with proven antiviral properties, in addition to pharmaceutical drugs themselves as dietary supplements, have been shown to play an important role in treating various infections caused by viruses and strengthening the immune system.

**Keywords:** Dietary supplements, immunity, minerals, trace elements, viruses, vitamins

Korespondensi : Arninda Rahman | Jalan Soemantri Bojonegoro No.1 | [arninda070996@gmail.com](mailto:arninda070996@gmail.com)

### Pendahuluan

Peningkatan luar biasa dalam infeksi yang disebabkan oleh virus dan tingkat kematian terkait virus telah menimbulkan permintaan untuk menghasilkan obat antivirus yang efektif dan aman. Pengembangan obat dalam kasus virus merupakan tantangan karena munculnya jalur yang resistan

terhadap obat, jumlah target yang terbatas, evolusi gen virus yang cepat, dan munculnya galur virus baru melalui mutasi.<sup>1</sup>

WHO telah melaporkan sekitar 22 wabah virus yang berbeda pada tahun 2019 saja. Dari penyakit virus yang baru muncul seperti virus ebola (di Republik Uganda dan

Republik Demokratik Kongo), hantavirus (di Republik Panama dan Republik Argentina), virus zika (di Prancis), coronavirus sindrom pernafasan Timur Tengah (MERS- CoV) (di Kerajaan Arab Saudi, Oman, Uni Emirat Arab, dan Qatar) hingga penyakit virus terkenal seperti campak (di Madagaskar, Wilayah Eropa, Wilayah Pasifik Barat, Tunisia), dan demam berdarah (di Jamaika, Reunion, Prancis, Pakistan, Republik Sudan, Spanyol, dan Afghanistan). Menurut WHO, untuk mengembangkan arah pengendalian, pengobatan, dan mitigasi risiko ini wabah virus tidak terlepas dari sumbernya.<sup>1</sup>

Perawatan simptomatik dan peningkatan kekebalan tubuh adalah metode yang paling efisien karena tidak ada obat khusus yang tersedia untuk setiap penyakit virus. Meskipun berbagai agen antivirus baru telah dikembangkan baru-baru ini, masih ada banyak kendala terkait dengan perawatan antivirus saat ini seperti kemanjuran, keamanan, dan biaya tinggi.<sup>1</sup>

Jadi, dalam kasus semacam ini, terapi non-konvensional dengan vitamin, multi-nutrisi, makanan fungsional, dan prebiotik dapat memainkan peran penting untuk memerangi ancaman yang meningkat ini. Agen-agen ini tidak hanya bersifat virucidal (menghambat replikasi virus dan sintesis protein) tetapi juga dapat meningkatkan kekebalan alami dan meningkatkan kondisi fisiologis tubuh manusia (seperti mengisi jumlah glutathione (GSH) dan mengendalikan jumlah radikal bebas dalam sel). Dengan demikian, virus menjadi sulit untuk bereplikasi di dalam tubuh inang dan tingkat keparahan gejalanya juga berkurang, yang dapat menyebabkan tingkat kematian yang rendah dan pemulihan yang cepat.<sup>2</sup>

Agen alami (seperti probiotik) dapat langsung menempel pada virus di usus, sehingga mencegah virus menempel pada sel inang melalui berbagai mekanisme (penghalang sterik, cara kompetitif/non-

kompetitif reseptor-spesifik, perlekatan bahan kimia lain, agen untuk mencegah pengikatan, dll.) selain menimbulkan respon imun aktif. Aktivitas antivirus dari berbagai agen alami melawan virus corona juga dapat dilakukan dengan modulasi respon imun (makrofag, sel dendritik, dll.), pembentukan bahan kimia sitotoksik (antivirus) dan sel seperti radikal bebas oksida nitrat (NO-), limfosit T sitotoksik dari limfosit T CD8 +, sel T helper dari limfosit T CD4 +, aktivasi fagositosis, proliferasi limfosit B, dan lain sebagainya.<sup>3</sup>

Dengan bertambahnya usia, tubuh manusia mulai memproduksi lebih sedikit sel T karena atrofi timus, sehingga membuat seseorang rentan terhadap infeksi mematikan. Oleh karena itu, nutrisi dapat berperan penting dalam membantu sistem imun dan mengoptimalkan fungsi sel, termasuk sel yang berperan dalam fungsi imun tubuh. Suplemen berfungsi untuk memfungsikan makanan dan meningkatkan gagasan diet sebagai makanan sehari-hari dalam aspek yang berhubungan dengan Kesehatan.<sup>4</sup>

Dalam tinjauan ini, efikasi nutrisi untuk memodulasi respons imun dan mencegah infeksi virus/atau mengurangi keparahan penyakit telah diringkas secara ringkas. Pada bagian berikut, penggunaan senyawa bioaktif dalam mekanisme virus, khususnya SARS dan infeksi terkait virus pernapasan, akan dibahas, yang mungkin membantu dalam memfasilitasi pra-intervensi baik secara langsung sebagai suplemen/makanan yang diperkaya atau dalam kombinasi dengan obat-obatan farmasi. Oleh karena itu, jurnal ini disusun dengan tujuan memberikan informasi tentang rekomendasi ilmiah berbasis diet, bukti, dan studi kasus di seluruh dunia sehubungan dengan fokus khusus pada infeksi yang disebabkan oleh virus.

Isi

**Tabel 1.** Fungsi Nutrisi Pembangun Kekebalan Tubuh Manusia Beserta Sumber Makanannya

Gizi	Fungsi	Sumber makanan
<b>Vitamin A</b>	Membantu menjaga lapisan mukosa saluran cerna dan saluran pernafasan, mengatur imunitas bawaan, produksi, pertumbuhan dan diferensiasi antibodi dan sel limfa, vitamin anti inflamasi, menghambat apoptosis.	Buah jeruk dan kuning, buah jeruk, ubi jalar, wortel, paprika, sayuran berdaun hijau tua dll.
<b>Vitamin B6</b>	Membantu dalam melawan infeksi dengan mendukung berbagai reaksi biokimia dalam tubuh, terlibat dalam fungsi saraf dan produksi antibodi, interaksi komunikatif antara sitokin dan kemokin	Biji-bijian utuh, kacang-kacangan, alpukat, bunga matahari atau biji wijen, pistachio, ikan, wortel, ikan, susu, nasi, dan bawang bombay
<b>Vitamin C</b>	Antioksidan, melindungi sel dari kerusakan, selain meningkatkan pertumbuhan tulang dan jaringan, membantu kerja sistem kekebalan dengan mengatur aktivitas limfosit T dan fagosit, mengatur metabolisme obat.	Buah jeruk, pepaya, bayam, kangkung, kubis Brussel, brokoli, tomat, kubis, melon, kacang hijau, hijau, dan paprika merah.
<b>Vitamin D</b>	Dibutuhkan untuk tulang, otot, dan serat saraf yang sehat, mengatur respons sistem imun adaptif bawaan untuk mengidentifikasi dan menghancurkan patogen.	Ikan berlemak, kuning telur, hati, jamur, susu yang diperkaya, jus atau sereal, dan sinar matahari (untuk sintesis)
<b>Vitamin E</b>	Antioksidan, pelindung protein dan asam lemak membran, memodulasi fungsi imun pejamu, mengatur imunitas humoral, dan diperantarai sel.	Biji bunga matahari dan safflower, alpukat, labu, almond, kacang tanah, bayam, tomat, buah kiwi, trout, udang, minyak zaitun, minyak gandum, dan brokoli
<b>Protein</b>	Bahan penyusun dan diperlukan dalam produksi antibodi dan protein pelengkap	Produk susu rendah lemak, susu, yogurt, dan keju cottage, kacang-kacangan, beras merah, produk kedelai, kacang-kacangan, kacang-kacangan, biji chia, buncis, kacang tanah

Tabel 1, diadopsi dari Wikefeldt (2020), memberikan ringkasan umum tentang sumber nutrisi beserta perannya dalam fungsi tubuh. Vitamin menguatkan sistem kekebalan tubuh pada tiga tingkat yang berbeda, yaitu *barrier* fisik (seperti selaput lendir dan kulit), produksi antibodi, dan kekebalan seluler. Vitamin C dan E membantu dalam memperkuat *barrier* fisik. Vitamin C, D, dan E membantu fungsi kekebalan pada tingkat sel. Selain itu, vitamin C terlibat dalam produksi antibodi.<sup>5</sup>

Ada beberapa senyawa alami yang tersedia, yang telah menunjukkan potensi antivirus dalam mencegah atau/dan melemahkan penyakit virus atau untuk aplikasi terapeutik. Diet kaya nutrisi dapat mengurangi kemungkinan penyakit kronis dan membantu mengurangi banyak infeksi virus. Nutrisi secara kolektif terdiri dari vitamin yang sangat kuat (vitamin A, D, C, E, B6, dan B12), mineral (kalsium dan magnesium), elemen (seng, tembaga, selenium, dll), karbohidrat, protein, lemak, dan air. Multi-nutrisi ini memberikan nilai nutrisi tertinggi untuk semua sistem tubuh, termasuk tulang, kardiovaskular, hati, kulit, dan dukungan

kekebalan. Oleh karena itu, mengonsumsi makanan seimbang yang kaya multi nutrisi dapat meningkatkan kekebalan tubuh selain menjaga kesehatan pernapasan dan paru-paru.

**Peran Vitamin dalam Kekebalan Antivirus**

Vitamin A dikenal sebagai vitamin anti-inflamasi karena perannya yang penting dalam meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh. Ini memainkan peran pengaturan dalam imunitas humoral dan seluler melalui IgA permukaan, modulasi sel T helper, dan generasi sitokin. Vitamin A telah menunjukkan signifikansi terapeutik yang terbukti dalam

terapi beberapa penyakit menular seperti pneumonia terkait campak. Suplementasi vitamin A telah diteliti secara luas sebagai bagian dari potensi pendukung terapi untuk pencegahan terjadinya infeksi saluran pernapasan bawah akut (ALRTI) dan mengurangi keparahan dan untuk pemulihan yang cepat. Telah ditemukan bahwa anak-anak yang menderita kekurangan vitamin A cenderung memiliki risiko kematian dan penyakit yang lebih besar karena infeksi saluran pernapasan. Selanjutnya, sebuah studi meta-analisis menunjukkan bahwa infeksi memburuk pada anak-anak dengan defisiensi vitamin A yang sudah ada sebelumnya dan suplementasinya telah terbukti menurunkan risiko kematian sebesar 23-30 % pada anak-anak berusia 6-59 bulan. Vitamin A dapat diperoleh dari buah dan sayur berwarna orange/kuning. Dosis yang diizinkan, seperti yang disarankan oleh para peneliti, adalah hingga 10.000–25.000 IU/hari.<sup>6</sup>

#### **Vitamin D (Ergokalsiferol)**

Vitamin D adalah hormon steroid dan modulator sistem kekebalan, yang menurunkan ekspresi sitokin inflamasi selain meningkatkan aktivitas makrofag. Ini juga mempromosikan ekspresi peptida antimikroba (AMP) yang ada dalam sel pembunuh alami, monosit, neutrofil, dan sel epitel yang melapisi saluran pernapasan. Vitamin D bertindak baik dengan menekan dan mempertahankan terhadap infeksi dengan meningkatkan peptida anti-patogen. Beberapa penelitian menunjukkan peran suplementasi vitamin D dalam mencegah infeksi pada saluran pernapasan bagian atas. Ini juga memodulasi transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) dan mengurangi ekspresi sitokin, sehingga secara menguntungkan memodulasi proses seluler patologis yang diinduksi virus.<sup>7</sup>

Namun, penelitian ini terbatas pada skala laboratorium, tidak ditetapkan secara klinis, dan menunjukkan bahwa vitamin D (peningkatan IL-1 dalam kultur sel) memainkan peran penting dalam memerangi infeksi virus. Studi tersebut menunjukkan bahwa kisaran > 50 dan < 80 ng/ml serum 25-hidroksi vitamin D terbukti membantu dalam mengurangi morbiditas akibat COVID-19.

Ulasan saat ini merekomendasikan bahwa vitamin D memodulasi respons bawaan sistem kekebalan terhadap infeksi virus pernapasan, seperti RSV, parainfluenza 1 dan 2, serta influenza A dan B.<sup>6</sup>

Martineau et al. (2019) melakukan RCT pada 11.321 orang yang berbeda dari 14 negara dan memperhatikan bahwa asupan vitamin D secara signifikan menurunkan kejadian infeksi pernapasan pada orang yang sudah mengalami defisiensi selain menurunkan risiko infeksi pada mereka yang memiliki kadar vitamin D yang cukup. Studi lain menunjukkan penggunaan vitamin D. vitamin D dalam meningkatkan tanggapan terhadap pengobatan antivirus pada pasien yang menderita HIV dan hepatitis C.<sup>8</sup>

Sebuah studi yang dilakukan oleh Journal of American Geriatrics Society (2016) menunjukkan bahwa pasien lanjut usia yang diberi dosis Vitamin D3 secara signifikan lebih tinggi memiliki peluang 40% lebih sedikit untuk terkena infeksi paru-paru. Kematian pada orang tua lebih tinggi karena infeksi seperti bronkitis, pneumonia, dan influenza karena fungsi kekebalan mereka yang melemah. Menurut penelitian, vitamin D membantu memperkuat garis pertahanan pertama seiring bertambahnya usia, sehingga mencegah infeksi pernapasan kronis. Sekitar 1.000-4.000 IU asupan vitamin D / hari sudah cukup meskipun orang dengan defisiensi parah membutuhkan dosis yang jauh lebih tinggi.

#### **Vitamin C (Asam Askorbat)**

Vitamin C membantu beberapa aktivitas sistem imun bawaan dan adaptif pada tingkat sel. Ia berkumpul di sel fagosit sistem kekebalan, seperti neutrofil, dan mendorong pembunuhan mikroba melalui kemotaksis, fagositosis, produksi spesies oksigen reaktif (ROS), dan akhirnya pembunuhan mikroba. Suplemen vitamin C memiliki potensi untuk mencegah dan menyembuhkan infeksi sistemik dan pernapasan dengan memperkuat fungsi kekebalan tubuh dan oleh karena itu secara aktif digunakan di rumah sakit untuk mengobati infeksi SARS-nCoV-2 juga. Dosis yang diizinkan, seperti yang disarankan oleh

para peneliti, adalah hingga 1-3 g (satu tab per oral sekali sehari).<sup>9</sup>

Pendekatan profilaksis untuk mencegah infeksi menekankan asupan makanan harian vitamin C, yang menyediakan cukup jika tidak menjenuhkan kadar plasma (100-200 mg/hari). Di sisi lain, untuk pengobatan infeksi yang berkembang, dosis yang jauh lebih tinggi (g) diperlukan untuk menutupi kebutuhan metabolisme yang lebih tinggi (Carr & Maggini, 2017). Sebuah karya ilmiah pada 11.306 orang yang terdiri dari 29 penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C harian pada tingkat dosis 1-2 g/hari menurunkan interval pilek sebesar 14% pada anak-anak dan 8% pada orang dewasa. Selanjutnya, vitamin C intravena bila diberikan dengan dosis tinggi memperbaiki gejala pada orang yang menderita infeksi serius, sepsis akibat infeksi virus, dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS).<sup>10</sup>

Namun, pada dosis yang lebih tinggi, vitamin C setiap hari dapat menurunkan kadar tembaga dalam tubuh, terutama pada orang dengan kekurangan tembaga, yang pada gilirannya dapat mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh. Sebuah studi baru-baru ini diposting ke uji klinis oleh Peng (2020) dari Rumah Sakit Zhongnan, Cina menyatakan bahwa pengobatan infus vitamin C untuk terapi pneumonia terinfeksi 2019-nCoV serius pada 140 pasien.<sup>11</sup>

Eksperimen terkontrol acak lainnya dicatat akhir-akhir ini di Chinese Clinical Trial Registry dan dilakukan pada Vitamin C dan COVID-19 yang menandakan pentingnya tablet vitamin C dalam kombinasi dengan kapsul entericcoated diammonium glycyrrhizinate dalam pengobatan pneumonia baru yang disebabkan oleh virus corona.<sup>12</sup>

Infeksi Coronavirus (2019-nCoV) menginduksi peningkatan sitokin, yang menyebabkan peradangan berlebihan dan kerusakan paru-paru kolateral berturut-turut dan kematian yang lebih tinggi. Secara meyakinkan, infus vitamin C, antioksidan, dapat digunakan sebagai pengobatan suportif simptomatik untuk membantu melawan stres oksidatif dan peradangan. Sebuah meta-analisis menyatakan bahwa panjang ventilasi mekanis diperpendek 14% pada kelompok

yang menerima infus vitamin C. Beberapa percobaan pada manusia, hewan, dan sel telah mengkonfirmasi potensi antivirus vitamin C. Selanjutnya, vitamin C telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam percobaan terkontrol, dengan menurunkan tekanan darah, mengurangi bronkokonstriksi, meningkatkan fungsi endotel, menurunkan kejadian fibrilasi atrium, menghindari rasa sakit, memperpendek rentang pilek, dan kejadiannya pada orang dewasa yang lelah secara fisik selain memiliki potensi efek menguntungkan terhadap pneumonia.<sup>13</sup>

### Vitamin E (Tocopherol )

Vitamin E adalah antioksidan dengan potensi untuk mengatur respon imun pejamu, dan kekurangannya diketahui menghambat imunitas humoral dan seluler. Sebuah penelitian pada pasien lanjut usia menunjukkan bahwa suplementasi vitamin E (200 IU/hari) tidak berdampak banyak pada infeksi saluran pernapasan bawah tetapi memberikan efek perlindungan pada infeksi saluran pernapasan atas, khususnya flu biasa.<sup>14</sup>

Efek positif dari suplementasi vitamin E secara positif mempengaruhi pengobatan hepatitis B kronis yang diamati dalam uji coba kontrol acak percontohan kecil, di mana normalisasi enzim hati yang lebih tinggi secara signifikan dan negativisasi virus hepatitis B-DNA terlihat pada kelompok vitamin E. Hasil serupa dicatat dalam RCT di pediatri, di mana pengobatan vitamin E menyebabkan serokonversi anti-HBe dan tanggapan virologis yang lebih tinggi.<sup>15</sup>

Meskipun satu RCT menggambarkan bahwa baik suplemen multivitamin-mineral maupun asupan vitamin E (200 mg/hari) setiap hari tidak menunjukkan hasil yang menguntungkan pada kejadian dan tingkat keparahan infeksi saluran pernapasan akut pada orang dewasa dengan gizi baik. Di sisi lain, suplementasi vitamin E menunjukkan peningkatan keparahan dan gejala, durasi penyakit, dan pembatasan aktivitas pada kelompok tersebut.<sup>15</sup>

### Vitamin B Kompleks

Vitamin yang termasuk dalam kelompok B kompleks memainkan peran penting dalam berfungsinya tubuh manusia termasuk peningkatan fungsi pernapasan, aktivasi respons imun bawaan dan adaptif, serta pemeliharaan integritas endotel. Pemberian vitamin B1 atau tiamin dosis tinggi pada pasien pada tahap awal COVID-19 memfasilitasi respons antibodi dan berpotensi membatasi hipoksia. Sebuah studi tentang kombinasi vitamin B 2 (riboflavin) dan sinar UV tidak hanya mengurangi tingkat SARS-CoV-2 dalam darah manusia tetapi juga bertindak melawan virus MERS-CoV.<sup>16</sup>

Vitamin B3 (niasin) bertindak sebagai prekursor NAD dan NADP, yang bekerja dengan mengurangi sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) dan juga memiliki sifat imunomodulator. Ini mengurangi peradangan pada pasien yang menderita cedera paru-paru yang disebabkan oleh ventilator. Selain itu, niasin juga mencegah replikasi virus seperti virus vaccinia, HIV, virus hepatitis B, dan EV. Kekurangan vitamin B6 atau piridoksin menyebabkan disregulasi imun. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat rendah piridoksin telah diamati pada pasien COVID-19

dengan peradangan tinggi. Studi lain tentang vitamin B9 atau asam folat menunjukkan bahwa ia mampu menghambat enzim, furin, sehingga mencegah pengikatan oleh protein lonjakan SARS-CoV-2 yang pada akhirnya menghambat masuknya sel dan pergantian virus.<sup>17</sup>

Demikian pula, penelitian terbaru tentang vitamin B 12 (cobalamin) menunjukkan bahwa asupan methylcobalamin memiliki kemampuan untuk menurunkan risiko kegagalan organ terkait COVID-19. Pemberian intramuskular bentuk cobalamin termetilasi pada pasien yang menderita kekurangannya secara dramatis memulihkan produksi limfosit CD8 + dan meningkatkan rasio CD4/CD8, CD3CD16+, dan jumlah CD16 CD57 pada gilirannya meningkatkan aktivitas sel NK. Selanjutnya, penurunan kadar vitamin B 12 juga telah dilaporkan pada pasien COVID-19.<sup>18</sup>

### Peran Kelompok Unsur dan Mineral dalam Kekebalan Antivirus

Peran kelompok unsur dan mineral dalam kekebalan antivirus dijelaskan dalam tabel 2.

**Tabel 2.** Fungsi unsur dan mineral pembentuk imun dalam tubuh beserta sumber makanannya

Nama	Fungsi	Sumber makanan
<b>Seng</b>	Penting dalam penyembuhan luka dan bekas luka, kesehatan neurokognitif, pengembangan respons imun bawaan dan adaptif terhadap virus dan bakteri yang menyerang.	Kerang, bibit gandum panggang, bayam, kacang mete, labu, biji wijen, labu, kacang panggang, buncis, cokelat hitam
<b>Tembaga</b>	Diperlukan untuk menjaga sel saraf, elastisitas paru-paru, metabolisme, membuat sel darah merah dan putih, pengembangan dan diferensiasi sel kekebalan tubuh	Tiram, jeroan, kacang-kacangan, biji-bijian, jamur shitake, lobster, hati, ragi, lada hitam, kentang, sayuran hijau, dan cokelat hitam.
<b>Selenium</b>	Melindungi dari kerusakan oksidatif dan infeksi, fungsi kelenjar tiroid, nutrisi penting dalam perkembangan virulensi, meningkatkan responsivitas vaksin, perkembangan dan diferensiasi sel imun, aktivitas hipersensitivitas tipe lambat	Susu dan produk susu lainnya, kacang-kacangan, makanan laut, jeroan, sereal, dan biji-bijian
<b>Magnesium</b>	Mengatur reaksi biokimia, kadar glukosa, sintesis protein, fungsi neurologis dan otot, kekebalan bawaan, anti-inflamasi, sintesis antibodi.	Almond, bayam, kacang mete panggang, kacang tanah, susu kedelai, alpukat, beras merah, yogurt, kacang-kacangan, pisang.

Tabel 3. Ringkasan umum dari sumber konvensional mineral dan kelompok unsur bersama dengan perannya dalam fungsi tubuh dibahas di bagian. Seperti vitamin, mineral, dan elemen pelacak diklasifikasikan sebagai nutrisi, yang mendukung beberapa fungsi tubuh, termasuk optimalisasi kekebalan, dan produksi energi. Sifat antivirus dari beberapa mineral (magnesium) dan elemen jejak (seng, tembaga, dan selenium) telah didukung dengan bukti ilmiah yang kuat.

## Seng

Seperti vitamin, mineral, dan elemen pelacak diklasifikasikan sebagai nutrisi, yang mendukung beberapa fungsi tubuh, termasuk optimalisasi kekebalan, dan produksi energi. Sifat antivirus dari beberapa mineral (magnesium) dan kelompok unsur (seng, tembaga, dan selenium) telah didukung dengan bukti ilmiah yang kuat.<sup>19</sup>

Seng bekerja dengan baik dengan memodulasi respon imun bawaan dan adaptif dan virus mendukung aktivitas seluler patologis melalui perlekatan dan multiplikasi. Kekurangan seng adalah umum, dan suplementasinya terbukti dapat mencegah durasi infeksi virus dan tingkat keparahannya. Seng mengurangi kemungkinan penyakit saluran pernapasan bagian bawah, yang mungkin berguna sejauh menyangkut COVID-19. Peneliti menyarankan asupan seng (30-60 mg/hari) dalam bentuk sitrat, glisinat, seng asetat, secara oral dan seng glukonat sebagai tablet hisap. Suplemen seng menunjukkan efek mitigasi terhadap beberapa virus flu biasa dan mungkin juga bermanfaat bagi pasien yang sudah sakit. Salah satu penelitian yang dilakukan pada 64 anak rawat inap yang menderita ALRTI menunjukkan bahwa pemberian seng 30 mg setiap hari menurunkan durasi infeksi 2 hari dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>20</sup>

Selain itu, asupan seng jangka panjang umumnya dianggap aman untuk orang dewasa yang sehat (tetapkan batas atas, 40 mg). Sebaliknya, dosis berkepanjangan yang berlebihan dapat menghalangi penyerapan tembaga, sehingga membahayakan sistem kekebalan tubuh. Banyak studi in vitro dan klinis menandakan efektivitas seng dalam memunculkan aktivitas antivirus. Shida (2019) menunjukkan bahwa seng memiliki efek yang kuat pada berbagai infeksi virus pernapasan dengan modulasi masuknya partikel virus, replikasi, fusi, terjemahan protein virus, dan pelepasannya.<sup>21</sup>

Dalam penelitian lain, konsentrasi Zn yang rendah meningkatkan kerentanan terhadap pneumonia, dan subjek yang memiliki kadar Zn serum yang tinggi (> 70 g/dl) dianggap memiliki risiko lebih rendah terkena pneumonia ( $p < 0,001$ ), bersama

dengan mortalitas yang lebih rendah. dan durasi penyakit dibandingkan dengan kelompok rendah seng (< 70 g/ml). Selain itu, konsentrasi seng serum dilaporkan 15% lebih rendah dalam insiden pneumonia yang didapat masyarakat.<sup>22</sup>

Ion seng mungkin memiliki aktivitas anti-inflamasi pada pneumonia, sehingga meminimalkan stres oksidatif dan melindungi paru-paru terhadap kerusakan pada sepsis dan peradangan sistemik. Defisiensi seng pada model murine dari sepsis polimikrobal menyebabkan ekspresi NF B p65 messenger RNA (mRNA) yang lebih tinggi di paru-paru, yang menyebabkan peningkatan regulasi gen target TNF- $\alpha$ , IL-1, dan ICAM-1. Di sisi lain, mengonsumsi suplemen seng menghasilkan efek perlindungan di paru-paru dalam keadaan septik dengan bantuan modulasi NF-B dan ERK 1/2 dengan menurunkan infiltrasi neutrofil dan kerusakan oksidatif.<sup>23</sup>

Studi yang diamati juga menunjukkan bahwa seng menghentikan aktivitas RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) dari virus hepatitis E, yang pada akhirnya mempengaruhi replikasinya. Seng dilaporkan menghambat aktivitas RdRp coronavirus serta in vitro dan ionofor seng untuk membatasi replikasi virus corona. Meskipun sifat antivirus seng telah mapan di samping kemungkinan sifat CQ/hydroxychloroquine (HCQ) bertindak sebagai seng ionofor, efek sinergis seng dengan salah satu obat ini masih perlu dikonfirmasi. Dispekulasikan bahwa konsentrasi seng intraseluler yang tinggi juga dapat menyebabkan obstruksi RdRp yang lebih tepat sehingga lebih menghambat multiplikasi SARS-CoV-2 intraseluler.<sup>24</sup>

## Tembaga

Tembaga membantu dalam pengembangan dan diferensiasi sel-sel sistem kekebalan tubuh. Studi in vitro juga menggambarkan sifat antivirus tembaga. Tembaga dapat membunuh berbagai virus seperti HIV-1, virus bronkitis, virus polio, serta virus DNA dan RNA untai ganda dan tunggal. Pembunuhan virus oleh tembaga mungkin dimediasi melalui ROS. Tembaga intraseluler telah terbukti mengatur siklus hidup virus influenza sementara kompleks

copperthujaplicin menghambat replikasi virus influenza manusia.<sup>25</sup>

Turnlund et al. mempelajari dampak konsumsi tembaga tinggi yang berkepanjangan pada fungsi sistem kekebalan pada pria muda. Mereka menyimpulkan bahwa benzilamina oksidase, superoksida dismutase, dan aktivitas seruloplasmin plasma lebih banyak jumlahnya ketika asupan tembaga 7,8 mg/hari, dibandingkan dengan asupan 1,6 mg/hari, sehingga menunjukkan peningkatan tingkat antioksidan.<sup>25</sup>

Meskipun penurunan yang signifikan dalam persentase serum IL-2R, neutrofil yang bersirkulasi, dan titer antibodi diamati pada asupan tembaga yang lebih tinggi (7,8 mg/hari) terhadap strain influenza Beijing. Literatur juga menggambarkan bahwa paparan tembaga ke nCoV 229E mempengaruhi morfologi virus secara permanen dengan memecahnya menjadi selubung dan menyebarkan paku permukaan selain menghancurkan genom virus.<sup>26</sup>

Sebuah studi berbasis sel membuktikan bahwa ion tembaga mampu memblokir protease-2 yang dibutuhkan oleh SARS-CoV-1 untuk replikasinya. Studi lain yang dilakukan di China pada 71 orang dewasa yang menderita COVID-19 menemukan bahwa semua peserta memiliki kadar kolesterol total serum yang relatif rendah dibandingkan dengan orang dewasa yang sehat. Namun, beberapa penelitian juga menunjukkan hubungan antara kadar kolesterol total yang rendah dengan penurunan konsentrasi tembaga. Dengan demikian, suplemen tembaga mungkin juga terbukti membantu dalam memerangi penyakit virus baru seperti COVID-19 melalui data klinis yang ekstensif, dan hasil eksperimen mungkin diperlukan untuk mendukung hal yang sama.<sup>4</sup>

### Selenium

Selenium adalah mineral penting untuk sistem kekebalan tubuh yang sehat. Penelitian pada model hewan menunjukkan potensi suplementasi selenium dalam meningkatkan respon antivirus terhadap berbagai strain influenza, seperti H1N1. Beberapa penelitian tentang jenis virus influenza dan coxsackie yang ganas menunjukkan bahwa defisiensi

akut selenium dapat meningkatkan keparahan penyakit dan patogenitas dengan mempromosikan banyak mutasi pada RNA virus. Oleh karena itu, selenium sangat penting baik untuk meningkatkan kekebalan antivirus (tipe Th1) dan untuk menghalangi evolusi beberapa patogen virus menjadi jenis yang lebih ganas. Penurunan konsentrasi selenium dan selenoenzim [seperti thioredoxin reductase (TrxR) dan glutathione peroxidase (GPx)] dalam eritrosit dan plasma telah diamati pada anak-anak yang menderita subtype IAV H1N1 yang sangat virulen.<sup>27</sup>

Dalam RCT Perancis yang dilakukan pada orang dewasa yang memiliki kadar selenium plasma rendah diberikan suplemen 20 mg Zn dan 100 mg Se selama 15-17 bulan. Ditemukan bahwa orang dewasa yang menerima suplemen menunjukkan pertahanan humoral yang lebih baik setelah vaksinasi influenza A dibandingkan dengan orang dewasa dari kelompok placebo. Jaringan dan sel yang terinfeksi IAV dapat terlindungi dengan aman dari stres oksidatif yang disebabkan oleh virus dan kematian sel dengan aktivitas GPx yang dioptimalkan dalam kondisi dengan selenium yang memadai. Juga, menurut sebuah penelitian, sel-sel epitel bronkial yang dikultur dalam lingkungan yang kekurangan Se menunjukkan lebih banyak kematian sel karena apoptosis setelah terinfeksi oleh IAV dibandingkan dengan sel-sel yang tumbuh dalam media yang memadai Se.<sup>28</sup>

### Magnesium

Magnesium sangat penting dalam mengatur fungsi kekebalan dengan memberikan pengaruh pada sintesis antibodi, sitolisis yang bergantung pada antibodi, perlekatan sel imun, pengikatan limfosit M imunoglobulin, perlekatan sel T helper-B, dan respons makrofag terhadap limfokin. Ini bertindak baik sebagai anti-inflamasi dan bronkodilator dan telah digunakan secara berturut-turut untuk membersihkan saluran udara dan membuatnya lebih mudah untuk bernapas. Beberapa penelitian in vivo dan in vitro menekankan pentingnya suplementasi magnesium dalam mengembangkan reaksi kekebalan terhadap infeksi virus.<sup>29</sup>

Salah satu penelitian menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi  $Mg^{2+}$  intraseluler bebas bertanggung jawab atas gangguan ekspresi reseptor sel T CD8+ dan sel pembunuh alami (NKG2D) yang pada gilirannya mempengaruhi aksi sitolitik melawan virus dan pengawasan imun. Dua pasien EBV diberikan suplemen magnesium oral selama 175 hari berupa magnesium treonat dan magnesium sulfat, pada pasien yang menderita infeksi EBV berat. Dalam 2 hari pemberian, peningkatan ekspresi NKG2D dan ion  $[Mg^{2+}]$  bebas diamati pada pasien bersama dengan penurunan jumlah sel yang terinfeksi EBV. Ini menyiratkan bahwa homeostasis ion  $[Mg^{2+}]$  dalam tubuh sangat penting untuk CTL yang diekspresikan NKG2D, sel NK, dan sel T, yang kemudian memediasi kekebalan antivirus dan antitumor.<sup>29</sup>

#### **Suplemen Multi-Nutrisi untuk Infeksi Viral**

Defisiensi mikronutrien dalam tubuh melemahkan sistem imun dengan mempengaruhi respon antibodi adaptif dan respon imun yang diperantarai sel-T, selanjutnya menyebabkan disregulasi respon host yang seimbang. Kelompok unsur dan vitamin tertentu mendukung kekebalan dengan memperkuat lapisan epitel serta respons imun seluler dan humoral. Selain itu, kelompok unsur dan suplemen vitamin dalam berbagai kombinasi telah menunjukkan hasil yang menguntungkan pada kemampuan antivirus dari respon imun.<sup>30</sup>

Dalam uji klinis acak yang terdiri dari 725 pasien lanjut usia, dengan mempertimbangkan parameter seperti respons humoral terhadap vaksin influenza, respons kulit hipersensitivitas tipe lambat, mortalitas infeksi, dan morbiditas, digambarkan bahwa suplementasi seng yang memadai dalam kombinasi dengan selenium meningkatkan aktivitas humoral pasca imunisasi relatif terhadap kelompok kontrol. Sebuah penelitian pada orang dewasa yang lebih tua menunjukkan bahwa suplemen multi-nutrisi yang terdiri dari kombinasi elemen, seperti selenium sulfida dan seng, vitamin seperti asam askorbat dan -karoten, memperbaiki kekurangan nutrisi tertentu dalam 6 bulan pemberian. Infeksi saluran

pernapasan tidak ada pada pasien yang menerima kelompok unsur. Selain itu, diamati bahwa tingkat antibodi setelah pemberian vaksin influenza lebih tinggi pada kelompok yang menerima kelompok unsur saja atau dikaitkan dengan vitamin dibandingkan dengan kelompok yang menerima vitamin saja dengan titer antibodi yang lebih rendah.<sup>30</sup>

Satu penelitian yang dilakukan pada 878 pasien HIV subtipe C yang memiliki jumlah sel lebih tinggi dari normal ( $> 350/\mu l$ ) dan menjalani terapi antiretroviral mengungkapkan bahwa suplementasi vitamin E plus selenium, vitamin B kompleks, dan vitamin C membantu dalam memperlambat menurunkan perkembangan penyakit selain menurunkan morbiditas.<sup>31</sup>

#### **Ringkasan**

Pada jenis penyakit virus baru, tidak ada pengobatan farmakologis khusus untuk pencegahan atau pengobatannya yang tersedia dengan segera. Dalam hal ini, penelitian berfokus pada penguatan imunitas tubuh dengan mengadopsi strategi nutrisi. Tinjauan ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang rekomendasi ilmiah berbasis diet, bukti, dan studi kasus di seluruh dunia sehubungan dengan fokus khusus pada infeksi yang disebabkan oleh virus, diantaranya nutrisi diet jenis vitamin dan mineral. Apabila berfokus pada pandemi saat ini, dimana terdapat jenis infeksi saluran pernapasan akut yang parah dan kekurangan obat antivirus yang ditargetkan secara efektif, terapi suportif yang bersifat simtomatik menjadi pendekatan yang lazim dilakukan. Oleh karena itu, sangat penting untuk mempelajari relevansi klinis dan keamanan senyawa yang memiliki sifat meningkatkan imun yang terbukti untuk infeksi virus pada saluran pernapasan.

#### **Simpulan**

Senyawa bioaktif seperti vitamin, mineral, dan makanan fungsional dengan efikasi yang terbukti dalam menghambat mekanisme virus, tidak sebagai monoterapi, melainkan bersama dengan obat-obatan farmasi, berperan dalam mengobati infeksi yang disebabkan oleh virus. Meskipun

suplemen ini bermanfaat bagi sistem imun dan kesehatan, namun suplemen ini tidak boleh digunakan sebagai alternatif pengobatan, hanya saja sebagai penerapan gaya hidup sehat. Selain itu, vitamin, unsur, dan mineral lebih besar sebagai makanan

daripada obat-obatan dan bertindak secara bertahap, sehingga mengonsumsinya dalam jangka panjang dan teratur sangat penting dalam menuai manfaat kesehatan terkait diet suplemen nutrisi.

#### Daftar Pustaka

1. Devaux, C. A., Rolain, J. M., & Raoult, D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2020; 53(3): 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
2. McCarty, M. F., & DiNicolantonio, J. J. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020; 63(3): 383–385. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007>
3. Lehtoranta, L., Pitkäranta, A., & Korpela, R. Probiotics in respiratory virus infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2014;33(8):1289–1302. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2086-y>
4. Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., & Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 367–382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
5. Wikefeldt, S. M. Flu Fighting Nutrition: Give Your Immune System a Boost. In Blog, Memorialcare; 2020. Diakses pada 18 April 2022 dari <https://www.memorialcare.org/blog/flu-fighting-nutrition-give-your-immune-system-boost>.
6. IFM. The Functional Medicine Approach to COVID-19: Virus-Specific Nutraceutical and Botanical Agents. Diakses pada 22 April 2022 dari <https://www.ifm.org/newsinsights/the-functional-medicine-approach-to-covid-19-virus-specific-nutraceutical-and-botanical-agents>.
7. Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Janssens, W., Jensen, M. E., Kerley, C. P., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., ... Hooper, R. L. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2019 ; 23(2): 1–44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>
8. Yokoyama, S., Takahashi, S., Kawakami, Y., Hayes, C. N., Kohno, H., Kohno, H., Tsuji, K., Aisaka, Y., Kira, S., Yamashina, K., Nonaka, M., Moriya, T., Kitamoto, M., Aimitsu, S., Nakanishi, T., Kawakami, H., & Chayama, K. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. *Journal of viral hepatitis*. 2014; 21(5): 348–356. <https://doi.org/10.1111/jvh.12146>
9. Li J Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Critical care (London, England)*. 2018; 22(1): 258. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2191-x>
10. Fowler Iij, A. A., Kim, C., Lepler, L., Malhotra, R., Debesa, O., Natarajan, R., Fisher, B. J., Syed, A., DeWilde, C., Priday, A., & Kasirajan, V. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World journal of critical care medicine*. 2017; 6(1):85–90. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v6.i1.85>

11. Peng, Z. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. *ClinicalTrials.gov.Unite States*; 2020. Diakses pada 25 April 2022 dari <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>.
12. Aesthetics advisor. Can Quercetin, Vitamin C, Vitamin D and Zinc help Against Coronavirus? Diakses pada 15 Mei 2022 dari <https://www.aestheticsadvisor.com/2020/03/can-quercetin-vitamin-c-vitamin-d-and-zinc-againstcovid19.html>.
13. Hemilä, H., & Chalker, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;(1), CD000980. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>
14. Meydani, S. N., Leka, L. S., Fine, B. C., Dallal, G. E., Keusch, G. T., Singh, M. F., & Hamer, D. H. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2014;292(7): 828–836. <https://doi.org/10.1001/jama.292.7.828>
15. Fiorino, S., Bacchi-Reggiani, M. L., Leandri, P., Loggi, E., & Andreone, P. Vitamin E for the treatment of children with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis: A systematic review and meta-analysis. *World journal of hepatology*. 2017; 9(6): 333–342. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.333>
16. Ragan, I., Hartson, L., Pidcoke, H., Bowen, R., & Goodrich, R. Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *PloS one* 2020; 15(5), e0233947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233947>
17. Sheybani, Z., Dokoohaki, M. H., Negahdaripour, M., Dehdashti, M., Zolghadr, H., Moghadami, M., Masoompour, S. M., & Zolghadr, A. Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19. 2020. 10.26434/chemrxiv.12034980.
18. Shakoor, H., Feehan, J., Mikkelsen, K., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., Platat, C., Ismail, L. C., Stojanovska, L., & Apostolopoulos, V. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2021 ;144: 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007>
19. Sammy, M. Fight the Cold and FluWith These 6 Key Nutrients. Featured article. ; 2020. Diakses pada 6 April 2022, dari <https://www.mdlinx.com/>
20. Rerksuppaphol, S., & Rerksuppaphol, L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatric reports*. 2019; 11(2): 7954. <https://doi.org/10.4081/pr.2019.7954>
21. Ishida, T. Review on The Role of Zn<sup>2+</sup> Ions in Viral Pathogenesis and the Effect of Zn<sup>2+</sup> Ions for Host Cell-Virus Growth Inhibition. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 2019; 2: 28-37. 10.34297/AJBSR.2019.02.000566.
22. Barnett, J. B., Hamer, D. H., & Meydani, S. N. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly?. *Nutrition reviews*. 2010; 68(1) : 30–37. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253.x>
23. Skalny, A. V., Rink, L., Ajsuvakova, O. P., Aschner, M., Gritsenko, V. A., Alekseenko, S. I., Svistunov, A. A., Petrakis, D., Spandidos, D. A., Aaseth, J., Tsatsakis, A., & Tinkov, A. A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19 (Review). *International journal of molecular medicine*, 46(1), 17–26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>
24. Derwand, R., Scholz, M., & Zelenko, V. COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. *International journal of antimicrobial agents*. 2020; 56(6): 106214. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106214>
25. Collins, J. F., & Klevay, L. M. Copper. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 2011; 2(6):520–522. <https://doi.org/10.3945/an.111.001222>
26. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L.,

- Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(16): 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
27. Erkekoğlu, P., Aşçı, A., Ceyhan, M., Kızılgün, M., Schweizer, U., Ataş, C., Kara, A., & Koçer Giray, B. Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *The Turkish journal of paediatrics*. 2013; 55(3): 271–282.
28. Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, editors.). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: LippincottWilliams &Wilkins; 2012.
29. Chaigne-Delalande, B., Li, F. Y., O'Connor, G. M., Lukacs, M. J., Jiang, P., Zheng, L., Shatzer, A., Biancalana, M., Pittaluga, S., Matthews, H. F., Jancel, T. J., Bleasing, J. J., Marsh, R. A., Kuijpers, T. W., Nichols, K. E., Lucas, C. L., Nagpal, S., Mehmet, H., Su, H. C., Cohen, J. I., ... Lenardo, M. J. (2013). Mg<sup>2+</sup> regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science (New York, N.Y.)*. 2013; 341(6142): 186–191. <https://doi.org/10.1126/science.1240094>
30. Singh, S., Kola, P., Kaur, D., Singla, G., Mishra, V., Panesar, P. S., Mallikarjunan, K., & Krishania, M. Therapeutic Potential of Nutraceuticals and Dietary Supplements in the Prevention of Viral Diseases: A Review. *Frontiers in nutrition*. 2021; 8: 679312. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.679312>
31. Baum, M. K., Campa, A., Lai, S., Sales Martinez, S., Tsalaila, L., Burns, P., Farahani, M., Li, Y., van Widenfelt, E., Page, J. B., Bussmann, H., Fawzi, W. W., Moyo, S., Makhema, J., Thior, I., Essex, M., & Marlink, R. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naive, HIV-infected adults in Botswana: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(20): 2154–2163. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280923>