



The Role of Magnesium Supplementation for Supportive Therapy in Covid-19 Infection

¹Amanatus Solikhah*, ²Nuni Ihsana, ³Abdul Salam M. Sofro

Email: amanatus.sholihah@med.uad.ac.id

¹Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

²Departement of Physiology, Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

³Departement of Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history

Received 25 November 2021

Revised 26 November 2021

Accepted 30 November 2021

Keywords

COVID-19

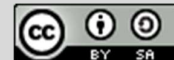
Magnesium supplementation

Supportive therapy

ABSTRACT

The coronavirus disease 19 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 created global pandemic conditions. A person infected with SARS-CoV-2 increases the probability of hospitalization and admission to intensive care, with high mortality. The most common symptoms of COVID-19 patients are fever and cough, although a variety of other symptoms may also be present. Patients admitted to the intensive care unit are known to have impaired organ function including acute respiratory distress syndrome (ARDS), cardiac injury, acute kidney injury, and liver dysfunction. Increasing evidence supports that magnesium supplementation (especially magnesium sulfate and magnesium oxide) prevents or treats various types of disorders or diseases related to the respiratory system, reproductive system, nervous system, digestive system, cardiovascular system, kidney injury, diabetes, and cancer.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Pendahuluan

Hingga saat ini obat definitif untuk Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) masih belum ditemukan. Efek merusak utama dari infeksi SARS-CoV-2 adalah hiperreaksi imun dan badai sitokin (Bhaskar, 2020). Respon hiperinflamasi akut ini berperan penting dalam tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2. Pemeliharaan status makro dan mikronutrien merupakan salah satu langkah penting dalam pencegahan COVID-19. Elektrolit seperti natrium, kalium, kalsium, dan magnesium (Mg) adalah elemen dasar penting untuk mempertahankan kondisi fisiologis fungsi normal sel (Palmer, 2016). Salah satu mikronutrien yang memiliki peran penting ialah Mg. Magnesium adalah kation utama dalam sel manusia, terutama terkonsentrasi di mitokondria. Konsentrasi serum normal pada orang dewasa yang sehat adalah sekitar 0,75-0,96 mmol/L (Arnaud, 2008). Magnesium, zat penting

untuk reaksi biokimia dasar, berpartisipasi dalam fungsi fisiologis normal dan metabolisme, seperti pengangkutan ion kalium, ion kalsium, metabolisme energi, sintesis

110

protein dan asam nukleat, anti-inflamasi, anti-oksidasi, vasodilatasi, dan pelindung saraf (Ohyama, 2019; Abiri & Vafa, 2020).

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan penipisan ATP seluler dan disfungsi sel imun, dan pengisian ATP seluler dapat meningkatkan efisiensi dari sistem kekebalan tubuh. SARS-CoV-2 mengaktifkan PARP-2 [poli (ADPribose) polimerase 2], yang menginduksi penipisan NAD dan akibatnya juga menguras ATP seluler (Taghizadeh&Akbari, 2020; Kouhpayeh *et al.*, 2020). Untuk sintesis dan regenerasi ATP, diperlukan fosfat dan Mg. Pada kondisi infeksi, kebutuhan terhadap ATP semakin meningkat karena aktivasi dari sel imun diikuti dengan mobilisasi komponennya, seperti fosfat dan Mg dari cadangan yang tersimpan di tulang dan atau otot melalui pelepasan sitokin. Katabolisme yang terjadi di tulang dan otot sebagai respon terhadap stimulus inflamasi mendukung anabolisme dalam sel imun, tetapi juga dapat menyebabkan penurunan fosfat intraseluler dan ATP, akhirnya ke pemecahan sel otot dengan pelepasan fosfat intraseluler dan Mg ke dalam ruang ekstraseluler (Van Niekerk, 2018).

Keterlibatan Mg dalam infeksi SARS-CoV-2 diantaranya individu dengan komorbiditas, yaitu, hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan obesitas, lebih rentan infeksi COVID-19 menjadi lebih parah. Penyakit ini semua ditandai oleh hipomagnesemia yang mungkin diperburuk oleh beberapa obat-obatan (diuretik, inhibitor pompa proton), dan suplementasi Mg memiliki efek menguntungkan (Costello, 2017). Penelitian Gommer (2016) menyatakan bahwa penderita diabetes tipe 2 lebih mungkin tiga kali menderita hipomagnesemia dengan insidensi 14%-48%. Menurut Vorum&Ditzel (2014) penderita diabetes dengan kontrol glikemik yang buruk karena hiperglikemia menyebabkan berkurangnya reabsorpsi fosfat dan Mg dari ginjal. Pasien dengan diabetes mellitus memiliki prevalensi COVID-19 sebesar 21,8% lebih tinggi dan tambahan prevalensi pneumonia COVID-19 sebesar 120,2% lebih tinggi. Prevalensi yang juga lebih tinggi untuk rawat inap, intubasi dan masuk ICU. Pasien COVID-19 dan pneumonia dengan diabetes mellitus masing-masing memiliki *Case Fatality Rate* 97,0% dan 19,4% lebih tinggi (Leon-Abarca *et al.* 2021)

Penelitian George (2017) menyatakan bahwa diuretik thiazide yang secara rutin diresepkan untuk melawan hipertensi memiliki insiden hipomagnesemia 72% -100% melalui peningkatan ekskresi ginjal. Penderita hipertensi memiliki *COVID-19 odds ratio* (COR) 3,99. Selanjutnya, derajat obesitas memiliki COR 6,92 (Hernandez, 2020). Kelebihan berat badan, menyebabkan produksi ATP mitokondria berkurang (sekitar 30%) dengan kelemahan otot sekunder (Potes, 2018). Pasien dengan COVID-19 sering mengalami gagal ginjal, yang biasanya dimulai dengan disfungsi tubulus proksimal, 23% mengalami cedera ginjal, dan 75% kelainan tubulus proksimal. Karena inilah

tepatnya lokasi untuk reabsorpsi fosfat dan Mg (Batlle *et al*, 2020; Kormann *et al*, 2020). Komplikasi kehamilan yang lebih sering terjadi pada wanita dengan COVID19 adalah preeklamsia/eklamsia (Ahlberg *et al*, 2020; Narang *et al*, 2020)

Meskipun defisiensi Mg dapat terjadi tanpa hipomagnesemia, jika ada, biasanya menunjukkan defisit Mg sistemik yang penting (Barbagallo&Dominguez, 2018). Hipomagnesemia menghambat produksi ATP, aritmia jantung dan kejang, juga diamati pada pasien dengan COVID19 (Asadi&Simani,2020; Kochi *et al*,2020; Micke *et al*,2020). Selanjutnya, Mg merupakan kofaktor penting dari membran ATPase yang terlibat dalam patogenesis sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Thongprayoon *et al*,2015; Vadasz *et al*,2007). Depleksi ATP intraseluler karena rendahnya Mg dapat menyebabkan kematian sel oleh karena nekrosis terkait dengan ketidakstabilan membran dan pelepasan ATP ke dalam ruang ekstraseluler (Le *et al*, 2019). ATP ekstraseluler, dapat berfungsi sebagai sinyal bahaya dan memulai aktivasi berlebihan dari sistem kekebalan dengan kemungkinan konsekuensi terjadinya badai sitokin atau ARDS (Kouhpayeh,2020; Trautmann,2009). Hal ini menjelaskan mengapa orang dengan penyakit yang berhubungan dengan ATP rendah yang sudah ada sebelumnya dan cadangan energi rendah karena berkurangnya Mg lebih mudah mengembangkan gejala COVID-19 yang parah, seperti badai sitokin dan ARDS. Penelitian Booth *et al*. (2003) menilai banyak parameter klinis pada pasien yang terinfeksi dengan SARS dan menunjukkan bahwa 53% memiliki hipofosfatemia, 57% mengalami hipomagnesemia, dan 70% mengalami hipokalsemia.

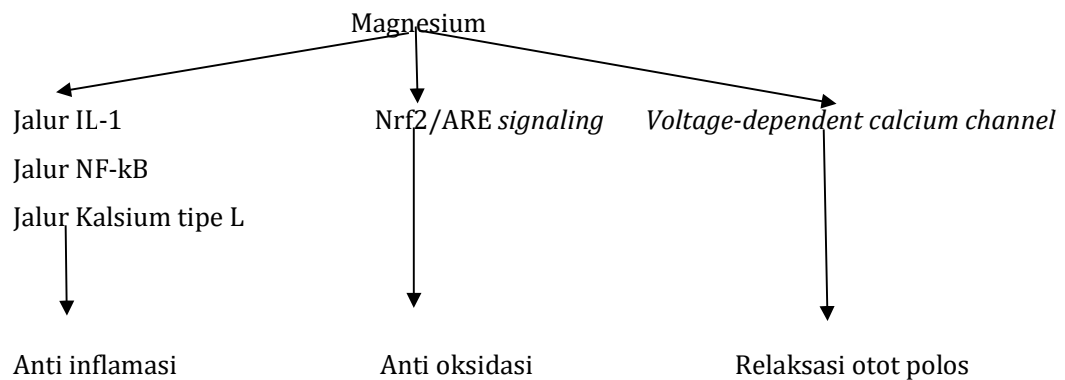
Hormon stress seperti katekolamin dan kortikosteroid menyebabkan pergeseran Mg dari intraseluler ke ruang ekstraseluler yang dapat mengakibatkan peningkatan ekskresi Mg urin dan pengurangan Mg serum yang pada gilirannya meningkatkan pelepasan katekolamin, hormon adrenokortikotropik dan kortisol, sehingga menciptakan lingkaran setan resistensi tereduksi terhadap stres dan penipisan Mg lebih lanjut (Seelig,1994). Magnesium berperan dalam sistem kekebalan bawaan dan adaptif (de Baaij *et al*,2015). Status Mg yang rendah mengaktifkan peradangan, dengan mensensitisasi sel-sel sentinel ke agen berbahaya, fagosit priming dan berpartisipasi dalam peristiwa vaskular dan seluler pada proses peradangan. Dalam model *in vivo*, pemberian magnesemia menghasilkan respon inflamasi klasik, ditandai dengan hiperemia, edema dan peningkatan kadar plasma IL-6 dan protein fase akut. Defisiensi Mg subklinis memperburuk peradangan yang disebabkan oleh virus, yang menentukan penurunan Mg lokal, sehingga mendorong pelepasan tidak terkendali dari sejumlah besar sitokin proinflamasi. Hasil akhirnya adalah timbulnya badai sitokin yang bisa berakibat fatal (Castiglioni *et al*,2017). Penelitian Kanellopoulou (2019) secara *in vitro* dan *in vivo* menyatakan bahwa proliferasi dan aktivasi CD4+ dan limfosit T CD8+ sangat berkurang dalam kondisi defisiensi Mg. Penelitian ini juga menyatakan bahwa CD8+ dan sel T CD4+ berkurang secara signifikan dalam paru-paru tikus yang kekurangan Mg setelah menghirup virus influenza A, yang mengakibatkan morbiditas. Gangguan CD8+ dan CD4+ dalam COVID-19 didukung oleh status Mg yang rendah.

Magnesium penting dalam menjaga fungsi endotel dan integritas vaskular. Defisiensi Mg menginduksi fenotipe pro-inflamasi, yang berarti peningkatan pelepasan kemokin dan sitokin serta peningkatan trombogenesis. Sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi, endotelium melepaskan *ultra-large multimers of von Willebrand factor*, yang membentuk ikatan kekuatan tinggi dengan trombosit, sehingga mendukung pengikatannya ke dinding arteri (Maier,2012). Secara paralel, defisiensi Mg meningkatkan agregasi trombosit dan pelepasan trombosit dari beta tromboglobulin dan tromboksan (Sheu,2012). Selain itu, kadar Mg yang rendah juga mempengaruhi aktivitas fibrinolitik endotel dengan *upregulating type 1 plasminogen activator inhibitor* dan mencegah pembentukan plasmin (Varga,2020). Semua temuan ini mendukung bahwa defisiensi Mg lokal atau sistemik memprediksi terjadinya trombosis. Defisiensi Mg kronis dapat menyebabkan lingkungan mikro yang menguntungkan bagi virus untuk mempromosikan tromboemboli. Mg juga mempertahankan fungsi paru-paru dan mengurangi risiko hiperreaktivitas saluran napas dan asma (Britton ,1994). Hal ini melalui mekanisme Mg mengurangi pelepasan TGFβ1 sehingga mencegah deposisi kolagen dan fibrosis paru in vivo (Yang, 2019). Beberapa pasien yang sembuh dari COVID-19, fibrosis paru-paru dapat berkembang (Wang, 2020) dan Mg mungkin bermanfaat.

Peranan magnesium untuk pencegahan dan pengobatan penyakit pada paru-paru

Asma adalah penyakit saluran pernapasan berat yang ditandai dengan inflamasi saluran napas, kontraksi otot polos saluran napas, serta perubahan struktur saluran napas. Bukti dari metaanalisis dan ulasan komprehensif dari uji klinis acak menunjukkan efek menguntungkan dari suplementasi magnesium pada penyakit paru-paru, seperti asma dan pneumonia (Knightly *et al.* 2017). Suplementasi magnesium memperbaiki gejala dan penyakit paru melalui mekanisme antiinflamasi, anti-oksidasi dan relaksasi otot polos bronkus (Gourgoulanis *et al.* 2001). Anak dengan serangan asma akut berat di unit gawat darurat rumah sakit, pemberian infus magnesium sulfat intravena dengan dosis 25 mg/kg (maksimum 2 g) dengan waktu infus 20 menit dalam jam pertama rawat inap, secara signifikan mengurangi proporsi anak yang membutuhkan dukungan ventilasi mekanis (Torres *et al.* 2012). Injeksi intravena dan inhalasi magnesium sulfat secara signifikan meningkatkan fungsi pernapasan dan mengurangi tingkat rawat inap anak dengan eksaserbasi asma sedang hingga berat (Irazuzta&Chiriboga,2017;Liu *et al.*,2016). Suplemen magnesium 340 mg peroral selama 6,5 bulan meningkatkan respon bronkial terhadap laju aliran ekspirasi puncak, perbaikan kontrol asma dan kualitas hidup pada orang dewasa (Kazaks *et al.* 2010). Sementara itu, analisis sistematis pasien dewasa dengan asma akut menunjukkan bahwa magnesium sulfat intravena lebih efektif daripada plasebo dalam meningkatkan fungsi paru-paru dalam hal aliran ekspirasi puncak dan volume ekspirasi paksa dalam 1 detik serta mengurangi rawat inap pada penderita asma akut dewasa yang tidak memiliki respon positif terhadap terapi standar (Green, 2016).

Pada orang dewasa dengan pneumonia yang didapat dari komunitas, kadar magnesium yang abnormal saat masuk dikaitkan dengan peningkatan angka kematian dalam 30 hari perawatan, dibandingkan dengan nilai normal (Nasser *et al.* 2018). Magnesium sulfat (dosis tunggal 1,5 g intravena dalam 20 menit) meningkatkan efek bronkodilatasi dari β_2 -agonis kerja panjang secara inhalasi pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik (Gonzalez *et al.* 2006). Pemberian magnesium sulfat (100 mg/kg, intravena) mengurangi skor cedera paru-paru, respons peradangan, dan stres oksidatif yang disebabkan oleh iskemia-reperfusi ekstremitas bawah bilateral pada tikus dengan menghambat molekul inflamasi yaitu kemokin (*macrophage inflammatory protein-2*), sitokin (Interleukin-6), prostaglandin E2, dan siklooksigenase-2 di jaringan paru dengan menghambat saluran kalsium tipe-L (Kao *et al.* 2011). Dalam model cedera paru akut, magnesium sulfat (150 mg/kg, intraperitoneal) memperbaiki histopatologi paru yang diinduksi asam klorida termasuk infiltrasi sel inflamasi peribronkial, infiltrasi septum alveolar, edema alveolar, dan eksudasi alveolar (Güzel *et al.* 2019). Ini juga secara signifikan mengembalikan stres oksidatif dan respons inflamasi pada cedera paru akut yang diinduksi lipopolisakarida pada tikus (Li *et al.* 2019)



Gambar 1. Mekanisme suplementasi magnesium sebagai anti inflamasi, anti oksidasi, dan relaksasi otot polos (Tang *et al.*2020)

Kemungkinan penggunaan suplemen magnesium dalam pencegahan dan pengobatan COVID-19

Sebagian besar pasien COVID-19 mengalami pneumonia (Escalera, 2019). Ciri-ciri patologis dari COVID-19 menunjukkan cedera alveolar difus bilateral dengan eksudat fibromyxoid seluler. Sampel paru kanan menunjukkan deskuamasi yang jelas dari pneumosit dan pembentukan membran hialin, menunjukkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sedangkan, kiri menunjukkan edema paru dengan pembentukan membran hialin. Dan jaringan paru-paru bilateral menunjukkan infiltrasi inflamasi yang jelas pada pasien COVID-19 (Grasselli,2020). Orang tua dan orang yang memiliki komorbid rentan terhadap infeksi dan rentan terhadap hasil yang serius bahkan kematian, yang mungkin terkait dengan sindrom gagal nafas. Acute Respiratory Distress

Syndrom dapat menginduksi respon inflamasi dan badai sitokin karena pelepasan banyak sitokin proinflamasi IFN- γ , TNF- α , interleukin dan kemokin, yang meningkatkan kerusakan organ dan mempercepat memburuknya status penyakit (Mehta, 2020).

Magnesium sulfat sebagai antagonis kalsium biasanya digunakan untuk menghambat kontraksi otot polos bronkus dan meningkatkan bronkodilatasi (Torres, 2012) Magnesium sulfat dapat mengurangi respon inflamasi dan stres oksidatif dengan menghambat jalur IL-6, NF- κ B, dan saluran kalsium tipe-L (Kao,2011;Guzel,2019). Oleh karena itu, magnesium sulfat memiliki prospek aplikasi yang baik dalam mengendalikan gejala paru. Obat-obatan yang direkomendasikan untuk terapi COVID-19 terutama antivirus. Namun, obat antivirus ini dapat menyebabkan kerusakan organ dan efek seperti dislipidemia, hepatotoksitas dan peningkatan transaminase (Patel, 2018). Suplemen magnesium dapat menurunkan kadar serum ALP, ALT, AST dan GGT, memperbaiki fibrosis dan cedera hati (Eshraghi,2015). Selain itu, suplemen Mg (magnesium glukonat) meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, mengurangi kadar kolesterol total darah, trigliserida, dan kolesterol LDL pada hewan coba (Zhang,2018). Oleh karena itu, suplemen Mg dapat mengurangi hepatotoksitas dan dislipidemia yang disebabkan oleh antivirus lopinavir dan ritonavir.

Suplemen Mg dapat mencegah berbagai penyakit kardiovaskular dengan menurunkan tekanan darah dan menghambat kontraksi otot polos, menstabilkan enzim jantung dan jalur metabolisme. Selain itu, Mg dapat mengikat reseptor NMDA secara kompetitif sebagai agen neuroprotektif untuk mengurangi neuromiotoksitas klorokuin. Magnesium sulfat dapat mengurangi gejala paru-paru, melindungi sistem saraf, meningkatkan fungsi kardiovaskular, memperbaiki kerusakan hati dan ginjal, dan mengontrol kadar glukosa darah dengan cara penghambatan peradangan, stres oksidatif, dan kontraksi otot polos (Tang,2020).

Rekomendasi klinis dan efektivitas yang diharapkan dari suplemen magnesium untuk terapi COVID-19

Magnesium sulfat murah, aman dan mudah tersedia dalam pengobatan beberapa penyakit, dan jendela keamanannya cukup besar. Namun, terapi megadosisnya masih bisa diperdebatkan. Gejala kelebihan Mg yang paling umum adalah mual, muntah, dan diare, yang lainnya termasuk hipotensi, kebingungan, detak jantung dan pernapasan melambat, koma, aritmia jantung, defisiensi mineral lain, serta kematian akibat serangan jantung (McGuire, 2000). Peringatan pertama dari toksisitas yang akan segera terjadi adalah hilangnya refleks tendon lutut ketika konsentrasi magnesium antara 3,5 dan 5 mmol/L. Kelumpuhan pernapasan terjadi antara 5 dan 6,5 mmol/L. Perubahan konduksi jantung terjadi di atas 7,5 mmol/L, dan henti jantung dapat terjadi ketika konsentrasi Mg melebihi 12,5 mmol/L. Kondisi hipomagnesium kronis berhubungan dengan sindrom metabolik, fasikulasi, diabetes dan hipertensi (Tang, 2020). Karena itu, diperlukan pemantauan tekanan darah, frekuensi nafas, dan refleks tendon lutut.

Dalam kondisi patologis, lebih dari satu gangguan elektrolit sering terjadi. Kondisi elektrolit yang tidak mencukupi atau berlebihan terkait erat dengan perkembangan penyakit seperti hipertensi, diabetes, penyakit ginjal kronis, penyakit jantung koroner, dan stroke (Palmer, 2016). Defisiensi Mg (magnesium serum kurang dari 0,5 mmol/L) dapat menyebabkan gejala beragam termasuk tremor, koordinasi yang buruk, kejang otot, kehilangan nafsu makan, perubahan kepribadian, dan nistagmus. Transpor ion Mg sangat bergantung pada konsentrasi natrium ekstraseluler. Konsentrasi natrium intraseluler yang tinggi menghambat transpor ion ini. Hipomagnesemia sering dikaitkan dengan hipokalsemia dan hipokalemia (William, 2018). Pada pasien yang menjalani dialisis peritoneal, 29% pasien dengan hipokalemia disertai hypomagnesemia (Hamad, 2019). Terapi diuretik tiazid sebagai pengobatan lini pertama hipertensi sering menyebabkan hipokalemia dan 40% pasien disertai hypomagnesemia (Kramer, 2000). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 93% pasien COVID-19 yang sakit parah dan kritis mengalami hipokalemia, yang mungkin disebabkan oleh kehilangan kalium ginjal karena degradasi ACE2 (Chen, 2020). Hipokalsemia atau hipokalemia jika terjadi, dokter harus waspada terhadap terjadinya hipomagnesemia. Hipomagnesemia umum terjadi pada semua pasien rawat inap, terutama pada pasien sakit kritis dengan kelainan elektrolit yang bersamaan (Hansen, 2018).

Rekomendasi suplementasi Mg oral harian 310-320 mg atau 400-420 mg untuk pasien wanita atau pria dewasa COVID-19 dengan gejala penyakit ringan yang didapatkan defisiensi Mg ringan (konsentrasi magnesium serum berkisar dari 0,5 hingga 0,75 mmol/L). Untuk pasien COVID-19 dengan gejala pernapasan seperti kesulitan bernapas ringan, direkomendasikan menerima suplementasi Mg oral harian 340 mg dua kali sehari untuk orang dewasa, dan pengobatan suplementasi Mg nebulisasi 150 mg untuk anak-anak, yang mungkin memiliki efek yang baik untuk meredakan peradangan paru-paru dan stres oksidatif, serta menghambat kontraksi otot bronkus dan meningkatkan bronkodilatasi (Kazaks, 2010; Wongwaree, 2019). Sebuah studi kohort menunjukkan bahwa pengobatan oral kombinasi Mg kombinasi (150 mg setiap hari), vitamin D (1000 IU setiap hari) dan vitamin B12 (500 mcg setiap hari) secara signifikan mengurangi proporsi pasien COVID-19 yang lebih tua dengan perburukan klinis yang membutuhkan dukungan oksigen dan atau dukungan perawatan intensif (Tan, 2020).

Kesimpulan

Mg dipengaruhi oleh asupan makanan, kondisi patologis, obat-obatan yang mengganggu homeostasisnya, di antaranya pompa proton inhibitor dan diuretik thiazide menyebabkan gangguan homeostasis Mg terkait dengan masalah kesehatan yang penting. Defisiensi Mg dapat terjadi pada semua pasien COVID-19 di berbagai tahap penyakit sehingga diperlukan pengukuran kadar serum Mg sebagai tindakan pencegahan yang efektif. Magnesium memiliki berbagai efek, dan suplementasi Mg yang tepat secara efektif di dalam rentang konsentrasi darah yang aman akan bermanfaat bagi pasien COVID19, dengan sedikit kejadian efek samping.

Daftar Pustaka

- Abiri, B., & Vafa, M., 2020. Effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammatory biomarkers, and sirt1 in obese women: a study protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 21,225.
- Abreu, G. J., *et al.* 2006. Effect of intravenous magnesium sulfate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization: a randomized placebocontrolled trial. *Arch. Bronconeumol.* 42, 384–387.
- Ahlberg, M, *et al.* 2020. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. *JAMA*.324: 1782–1785
- Arnaud, M.J., 2008. Update on the assessment of magnesium status. *Br. J. Nutr.* S24–S36.
- Asadi-Pooya AA, & Simani L. 2020. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 413: 116832.
- Barbagallo, M., & Dominguez, L.J. 2018. Magnesium role in health and longevity. In: Trace Elements and Minerals in Health and Longevity, edited by Malavolta M, Mocchegiani E. Cham. Switzerland: Springer International Publishing
- Battle D, *et al.* 2020. On behalf of the COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *JASN* 31: 1380–1383.
- Bhaskar, S., *et al.* 2020. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the reprogram consortium position paper. *Front Immunol* 11: 1648.
- Britton, J, *et al.* 1994. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet*; 344 : 357-62.
- Booth, C.M. *et al.* 2003. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 289: 2801–2809.

- Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Locatelli, L., Maier, J.A. 2017. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnes Res*; 30 : 8-15.
- Chen, D., *et al.* 2020. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA network open* 3, e2011122.
- Costello, R. B., & Nielsen, F. 2017. Interpreting magnesium status to enhance clinical care: key indicators. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 20 :504-11
- de Baaij, J.H., Hoenderop, J.G., Bindels, R.J. 2015. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*; 95 : 1-46.
- Escalera, J.P., *et al.* 2020. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Trav. Med. Infect. Dis.* 35, 101653
- George, M., *et al.* 2017. Effect of Thiazide and loop diuretics on serum magnesium and other electrolytes in cardiac patients. *J Drug Discovery Therap* 5: 37–41
- Gommers, L. M., *et al.* 2016. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes* 65: 3–13.
- Gourgoulianis, K.I., *et al.* 2001. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J. Aerosol Med.* 14,301–307
- Grasselli, G., *et al.*, 2020. Baseline Characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region. Italy. *JAMA.* 323, 1574–1581.
- Green, R.H., 2016. Asthma in adults (acute): magnesium sulfate treatment. *Clin. Evid.*
- Güzel, A., *et al.* 2019. Dexmedetomidine and magnesium sulfate: a good combination treatment for acute lung injury? *J. Invest. Surg.* 32, 331–342.
- Hamad, A., *et al.* 2019. Prevalence and management of hypokalemia in peritoneal dialysis patients in Qatar. *Internet J. Nephrol.*, 1875358
- Hansen, B.A., & Bruserud, O., 2018. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care* 6, 21.
- Hernandez, G.E. 2020. Obesity is the comorbidity more strongly associated for COVID-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract* 14: 375–379.
- Irazuzta, J.E., & Chiriboga, N., 2017. Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. *J. Pediatr.* 93 (Suppl. 1), 19–25.
- Kanellopoulou, C, George, A.B, Masutani, E, *et al.* 2019. Mg²⁺ regulation of kinase signaling and immune function. *J Exp Med*: 1828-42.
- Kao, M.C., *et al.* 2011. Magnesium sulfate mitigates lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats. *J. Surg. Res.* 171, e97–106.
- Kazaks, A.G., *et al.* 2010. Effect of oral magnesium supplementation on measures of airway resistance and subjective assessment of asthma control and quality of life in men and women with mild to moderate asthma: a randomized placebo controlled trial. *J. Asthma* 47, 83–92.

- Knightly, R., et al. 2017. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, CD003898
- Kochi, A. N, et al. 2020. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 31: 1003–1008.
- Kormann, R., et al. 2020. A. Coronavirus Disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J* 13:362–370
- Kouhpayeh, S., et al. 2020. The molecular story of COVID-19; NAD⁺depletion addresses all questions in this infection (Preprint). preprints.org 2020030346.
- Kramer, B.K., Endemann, D., 2000. Cardiac risks of hypokalemia and hypomagnesemia. *Ther. Umsch.* 57, 398–399.
- Leon, J.A., et al. 2021. Diabetes increases the risk of COVID-19 in an altitude dependent manner: An analysis of 1,280,806 Mexican patients. *PLoS ONE* 16(8): e0255144.
- Le, T.T., et al.. 2019. Purinergic signaling in pulmonary inflammation. *Front Immunol* 10: 1633.
- Li, W., et al. 2019. Magnesium sulfate attenuates lipopolysaccharides-induced acute lung injury in mice. *Chin. J. Physiol.* 62, 203–209.
- Liu, X., et al. 2016. Optimizing the use of intravenous magnesium sulfate for acute asthma treatment in children. *Pediatr. Pulmonol.* 51, 1414–1421.
- McGuire, J.K., et al. 2000. Fatal hypermagnesemia in a child treated with megavitamin/megamineral therapy. *Pediatrics* 105, E18.
- Mehta, P., et al. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395,1033–1034.
- Micke O, Vormann J, Kisters K. 2020. Magnesium deficiency and COVID- 19 - What are the links? Some remarks from the German society for magnesium research e.V. *Trace Elem Electrolytes* 37: 103–107
- Narang, K., et al. 2020. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. *Mayo Clinic Proc* 95: 1750–1765.
- Nasser, R., et al. 2018. The association between serum magnesium levels and community-acquired pneumonia 30-day mortality. *BMC Infect. Dis.* 18, 698.
- Ohyama, T., 2019. New aspects of magnesium function: a key regulator in nucleosome selfassembly, chromatin folding and phase separation. *Int. J. Mol. Sci.* 20
- Palmer, B.F., &Clegg, D.J., 2016. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv. Physiol. Educ.* 40, 480–490.

Patel, K., Lindsey, J., Angelidou, K., Aldrovandi, G., Palumbo, P., 2018. Metabolic effects of initiating lopinavir/ritonavir-based regimens among young children. *AIDS* 32, 2327–2336.

- Potes, Y., *et al.* 2019. Overweight in the elderly induces a switch in energy metabolism that undermines muscle integrity. *Aging Dis* 10: 217–230
- Romani, A., & Scarpa, A., 1990. Hormonal-control of Mg²⁺ transport in the heart. *Nature* 346, 841–844.
- Seelig, M.S. 1994. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J Am Coll Nutr*; 13 : 429-4
- Sheu, J.R, Hsiao, G., Shen, M.Y., *et al.* 2002. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets. *Br J Haematol*; 119 : 1033-41.
- Taghizadeh, H. F., & Akbari, H. 2020. The powerful immune system against powerful COVID-19: A hypothesis. *Med Hypotheses* 140: 109762.
- Tan, C.W., *et al.* 2020. A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 .(DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. medRxiv.
- Tang, C.F. *et al.* 2020. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *European Journal of Pharmacology* 886:173546
- Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, Erickson SB. 2015. Admission serum magnesium levels and the risk of acute respiratory failure. *Int J Clin Pract* 69: 1303–1308.
- Trautmann A. 2009. Extracellular ATP in the immune system: more than just a “danger signal”. *Sci Signal* 2: 1–3.
- Torres, S., *et al.* 2012. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch. Argent. Pediatr.* 110, 291–296.
- Van Niekerk G, Mitchell M, Engelbrecht AM. 2018. Bone resorption: supporting immunometabolism. *Biol Lett* 14, 20170783.
- Vadasz I, Raviv S, Sznajder JI. 2007. Alveolar epithelium and Na,KATPase in acute lung injury. *Intensive Care Med* 33: 1243–1251.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* 2020. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*; 395 : 1417-8.
- Vorum H, & Ditzel, J. 2014. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: its relevance to the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* : 1–8.

Wang Y, Dong C, Hu Y, *et al.* 2020. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*; 19 : 200843.

William, C.S.J., 2018. Medical definition of magnesium deficiency. Retrieved from.

<https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=4244/>.

The Role of Magnesium Supplementation for Supportive Therapy in Covid-19 Infection (Amanatus Sholikhah, et al.) 121 ADMJ Vol 2. No.2 November 2021 p. 110-¹

Wongwaree, S., Daengsuwan, T., 2019. Comparison efficacy of randomized nebulized magnesium sulfate and ipratropium bromide/fenoterol in children with moderate to severe asthma exacerbation. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*

Yang Q, Zhang P, Liu T, *et al.* 2019. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast differentiation via the p38MAPK/Akt/Nox4 pathway. *Biomed Pharmacother*; 115 : 108955.

Zhang, Q., *et al.* 2018. Effect of magnesium gluconate administration on lipid metabolism, antioxidative status, and related gene expression in rats fed a high-fat diet. *Magnes. Res.* 31, 117-130.