

Korelasi Kadar Serum Vitamin D terhadap Derajat Keparahan Penyakit Infeksi Covid-19: Sebuah Literatur Review

Devyani D. Wulansari¹, Indi R. Tsani¹, Rahmad A. Prasetya²

¹Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ²Departemen Farmasi Klinis, Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Dalam beberapa tahun terakhir, penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus menjadi salah satu masalah terbesar bagi kesehatan global, termasuk infeksi *coronavirus disease 2019* (Covid-19). Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Paparan virus SARS-CoV-2 pada tubuh akan menimbulkan respon dari sistem imun dan akan berdampak pada reaksi inflamasi yang dapat merusak jaringan. Hiperinflamasi (*cytokine storm*) pada infeksi Covid-19 dapat menyebabkan risiko keparahan infeksi yang dapat berujung pada kematian. Salah satu cara untuk menurunkan risiko ini yakni dengan memberikan vitamin D sebagai imunomodulator. Artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran tentang efek imunomodulator yang dimiliki vitamin D dalam menanggulangi infeksi Covid-19. Literatur review ini dilakukan dengan pencarian literatur melalui beberapa basis data seperti PUBMED dan *Science Direct* dengan kata kunci “Covid-19”, “immunomodulator”, dan “vitamin D”. Dari 9 artikel yang didapatkan setelah melalui tahapan skrining, 5 artikel merupakan studi retrospektif atau observasional untuk melihat hubungan antara kadar serum vitamin D dan tingkat keparahan pasien dengan infeksi Covid-19, sedangkan 5 artikel lainnya merupakan uji klinis untuk melihat efek suplementasi vitamin D pada pasien Covid-19. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi serum vitamin D yang tinggi berhubungan dengan rendahnya konsentrasi sitokin pro-inflamasi sehingga dapat mengurangi kejadian infeksi saluran pernapasan akut dan keparahan penyakit akibat infeksi virus Covid-19. Selain itu, vitamin D, khususnya vitamin D₃ berpotensi sebagai imunomodulator pada infeksi virus Covid-19 dengan menurunkan sitokin pro-inflamasi sehingga menurunkan risiko keparahan infeksi.

Kata kunci: Covid-19, imunomodulator, SARS CoV-2, vitamin D

Correlation between Serum Level of Vitamin D and Covid-19 Infection Severity: A Literature Review

Abstract

In recent years, infectious diseases caused by viruses have become one of the biggest global health problems, including coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection. Covid-19 is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which can induce immune responses and inflammatory reactions, thereby leading to the damage of tissues. Hyperinflammation due to cytokine storm in infected patients increases the risk of severe infection and death. Vitamin D can also reduce the severity of infections because it acts as an immunomodulator. Therefore, this study aimed to determine the immunomodulatory effect of vitamin D on Covid-19 infections. A total of nine articles were collected using literature searching on several databases, such as PUBMED and Science Direct with the keywords of “Covid-19”, “immunomodulator”, and “vitamin D”. Five of them were observational or retrospective studies, which determined the correlation between serum concentration of vitamin D and Covid-19 infection severity. Meanwhile, another four articles were random clinical trials testing the effect of the drugs’s supplementation on infected people. The results showed that high levels of serum vitamin D can cause low concentrations of pro-inflammatory cytokines, which reduces the incidence of acute respiratory infections and the severity of the viral infection. Furthermore, vitamin D, specifically D₃, has the potential to act as an immunomodulator in Covid-19 by reducing pro-inflammatory cytokines, thereby reducing the risk of severity.

Keywords: Covid-19, immunomodulator, SARS CoV-2, vitamin D

Korespondensi: apt. Rahmad A. Prasetya, S.Farm., M.Sc., Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60232, Indonesia, email: prasetya.ra@akfarsurabaya.ac.id

Naskah diterima: 1 Juni 2021, Diterima untuk diterbitkan: 23 Juni 2022, Diterbitkan: 30 Juni 2022

Pendahuluan

Dalam beberapa tahun terakhir, penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus menjadi sebuah permasalahan terbesar bagi kesehatan global sehingga dapat memengaruhi sistem kesehatan masyarakat dan mengakibatkan banyak terjadinya kematian.¹ Pada akhir tahun 2019, penyakit *coronavirus disease* 2019 (Covid-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) terjadi pertama kali di Wuhan, Cina dan menyebabkan pandemi hingga saat ini.² Menurut *World Health Organization* (WHO) per tanggal 29 April 2022, kasus global mencapai 509.531.232 kasus terkonfirmasi positif dan 6.230.357 kasus mengalami kematian. Sedangkan di Indonesia, pemerintah mengumumkan sebanyak 6.046.467 kasus terkonfirmasi positif dan 156.240 kasus mengalami kematian dari 34 provinsi yang ada di Indonesia.³

Infeksi virus merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh patogen akibat dari penularan melalui beberapa perantara, yaitu melalui individu terinfeksi, hewan terinfeksi, atau benda mati yang terkontaminasi. Virus yang termasuk dalam parasit intraseluler bisa menginfeksi berbagai organ pada manusia yang dapat menyebabkan terjadinya berbagai penyakit dengan tingkat keparahan yang bervariasi.⁴ SARS-CoV-2 merupakan virus yang sangat menular, serta berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas yang luas.^{5,6} Paparan SARS-CoV-2 akan menimbulkan respon dari sistem imun dan akan berdampak pada reaksi inflamasi atau reaksi infeksi yang merusak jaringan. Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi terbagi menjadi dua, yaitu alamiah (bawaan) dan adaptif (dapat). Sistem imun dalam melawan infeksi dapat diaktifkan oleh suatu senyawa yang dapat meningkatkan respon imun yang disebut imunomodulator.⁷ Imunomodulator adalah senyawa yang digunakan untuk memengaruhi

sistem kekebalan tubuh dan memiliki kemampuan untuk meningkatkan respon kekebalan tubuh atau respon perlindungan terhadap suatu patogen.⁸ Imunomodulator dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu imunostimulator yang memiliki peran untuk meningkatkan fungsi dan aktivitas dari sistem imun, imunoregulator yang berfungsi untuk meregulasi sistem imun, dan immunosupresor yang memiliki peran untuk menghambat atau menekan aktivitas dari sistem imun.⁹

Terdapat banyak senyawa yang dapat berperan sebagai imunomodulator, termasuk mikronutrien. Oleh karena itu, rendahnya tingkat mikronutrien banyak dikaitkan dengan terjadinya infeksi. Salah satu mikronutrien yang berperan sebagai imunomodulator adalah vitamin D. Vitamin D dapat berperan baik dalam imunitas alamiah maupun adaptif. Pada imunitas alamiah, vitamin D berperan dalam menginduksi dua peptida antimikrobial (AMP) yaitu *cathelicidin* dan *defensin* yang sebagian besar dirilis oleh sel epitel dan neutrofil. Sementara itu, pada imunitas adaptif, vitamin D memiliki fungsi menginduksi sel T regulator sehingga dapat mencegah proses inflamasi dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi yang dimediasi oleh sel *T helper 1* (Th1) dan meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh makrofag.¹⁰

Hipotesis terbaru menyatakan bahwa status vitamin D dapat memengaruhi tingkat keparahan penyakit Covid-19, dan defisiensi terhadap vitamin ini dapat meningkatkan kejadian rawat inap dan kematian akibat Covid-19. Beberapa penelitian observasional telah dilakukan pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan menunjukkan penurunan keparahan atau kematian Covid-19 pada pasien yang dilengkapi dengan *cholecalciferol* atau *calcifediol*.¹¹⁻¹⁵ Namun sebaliknya, hasil penelitian di Lombardy, Italia mengungkapkan adanya tren peningkatan kematian pada pasien yang disuplementasi vitamin D.¹⁶ Untuk itu, literatur *review* ini bertujuan untuk

mengkaji lebih dalam korelasi kadar serum vitamin D pada derajat keparahan penyakit Covid-19 melalui potensi modulasi pada sistem imun tubuh yang dilihat dari beberapa pengujian klinis. Diharapkan kajian literatur ini dapat memberikan informasi mengenai potensi penggunaan suplemen vitamin D dalam mengurangi kematian dan menurunkan derajat keparahan penyakit pada pasien Covid-19.

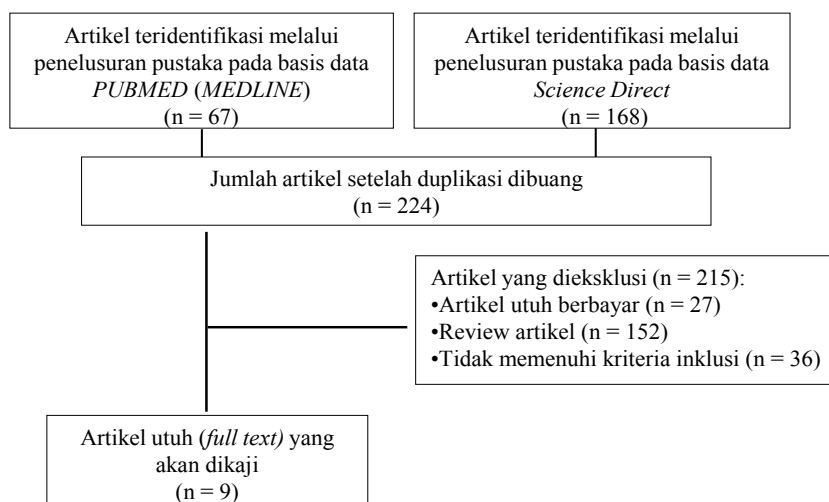
Metode

Pencarian literatur dilakukan melalui *database PUBMED (MEDLINE)* dan *Science Direct* dengan menggunakan kata kunci “Covid-19” dan “imunomodulator” dan “vitamin D”. Hasil penelusuran literatur yang didapatkan akan dilakukan pencatatan dan pengelompokan yang selanjutnya akan dilakukan analisis sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi artikel yang meneliti potensi imunomodulator vitamin D pada infeksi virus Covid-19, artikel yang meneliti efektivitas vitamin D sebagai imunomodulator pada infeksi virus Covid-19, artikel utuh (*full text*) dan artikel internasional terindeks *Scopus* yang memiliki peringkat Q1–Q4. Kriteria eksklusi meliputi artikel yang meneliti potensi efek imunomodulator kombinasi vitamin D dengan senyawa lain pada

infeksi virus Covid-19, artikel yang meneliti potensi efek imunomodulator vitamin D pada infeksi virus Covid-19 secara *in vitro* atau *in silico*, dan artikel berbentuk *review*. Artikel yang didapat pada proses pencarian awal sebanyak 224 artikel. Kemudian, dilakukan skrining artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi hingga didapatkan 9 artikel. Proses pencarian artikel selengkapnya disajikan dengan bagan alir pada Gambar 1.

Studi Observasional Hubungan antara Kadar Serum Vitamin D dan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

Tabel 1 menunjukkan 9 artikel yang telah didapatkan setelah melalui tahapan skrining. Artikel nomor 1–5 merupakan studi observasional untuk melihat hubungan antara kadar serum vitamin D dan tingkat keparahan pasien dengan infeksi Covid-19. Sedangkan empat artikel lainnya merupakan uji klinis untuk melihat efek suplementasi vitamin D pada pasien Covid-19. Dari lima studi observasional yang dikaji dapat dilihat bahwa sebagian besar pasien Covid-19 mengalami defisiensi kadar vitamin D. Vitamin D adalah steroid pre-hormon yang diubah menjadi bentuk utama *25-hydroxyvitamin D (25(OH) D)* dalam sirkulasi, dan selanjutnya diubah



Gambar 1 Bagan Alir Pencarian Literatur

Tabel 1 Karakteristik Hasil Penelusuran Pustaka

No.	Penulis (Tahun)	Judul	Nama Jurnal (Reputasi)	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Hernandez, et al. (2020) ¹⁴	<i>Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection</i>	<i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> (Q1)	<i>Retrospective observational study</i> Mengukur kadar 25OHD pada 216 pasien Covid-19 dan 197 kelompok kontrol untuk analisis tingkat keparahan dan kematian Covid-19.	Defisiensi vitamin D (<20 ng/mL) ditemukan pada 82,2% pasien Covid-19 dan 47,2% kelompok kontrol seiring dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi serta <i>marker</i> inflamasi pada pasien.
2	Jain, et al. (2020) ¹⁸	<i>Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill Covid-19 patients and its correlation with inflammatory markers</i>	<i>Nature Scientific Reports</i> (Q1)	<i>Observational study</i> Mengukur kadar vitamin D pada 372 pasien Covid-19 yang menjalani perawatan di ICU maupun tanpa gejala untuk konfirmasi hubungan antara vitamin D dan <i>marker</i> inflamasi pada pasien Covid-19.	90 pasien mengalami defisiensi vitamin D, yaitu 61 pasien ICU dan 29 pasien tanpa gejala. Peningkatan <i>marker</i> inflamasi pada defisiensi vitamin D dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas Covid-19.
3	Mardani, et al. (2020) ¹⁹	<i>Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in Covid-19</i>	<i>Virus Research</i> (Q2)	<i>Observational study</i> Melakukan tes darah pada 123 pasien rawat jalan Covid-19 untuk mendeteksi jumlah limfosit dan neutrofil.	Pasien Covid-19 memiliki kadar vitamin D rendah dengan peningkatan rasio antara neutrofil dan limfosit (NLR) sebagai modulator keparahan Covid-19.
4	Ünsal, et al. (2020) ²⁰	<i>Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection</i>	<i>Journal of Endocrinological Investigation</i> (Q2)	<i>Retrospective observational study</i> Mengukur kadar serum vitamin D dan kadar <i>marker</i> inflamasi pada 56 pasien Covid-19 yang kemudian akan dibandingkan dengan data dalam 6 bulan terakhir sebelum terinfeksi Covid-19 yang diperoleh melalui <i>database</i> dari rumah sakit.	Pasien yang memiliki kadar serum vitamin D <20 ng/mL mengalami peningkatan kadar <i>marker</i> inflamasi dan memiliki hasil klinis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar serum vitamin D >20 ng/mL.

Tabel 1 Karakteristik Hasil Penelusuran Pustaka (Tabel Lanjutan)

No.	Penulis (Tahun)	Judul	Nama Jurnal (Reputasi)	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
5	Ohaegbulam, et al. (2020) ²³	<i>Vitamin D supplementation in Covid-19 patients: A clinical case series</i>	<i>American Journal of Therapeutics</i> (Q2)	<i>Single-centered observational study</i> Suplementasi pada 4 pasien Covid-19 yang dibagi menjadi 2 untuk menerima <i>cholecalciferol</i> 1000 IU atau <i>ergocalciferol</i> 50.000 IU/hari selama 7 hari.	Suplementasi dosis tinggi menunjukkan 25(OH)D 2x lebih tinggi serta penurunan sitokin pro-inflamasi yang signifikan. Suplementasi dosis standart menunjukkan peningkatan minimal 25(OH)D serta penurunan sitokin pro-inflamasi.
6	Maghbooli, et al. (2021) ¹⁷	<i>Treatment with 25Hydroxyvitamin D3 (calcifediol) is associated with a reduction in the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio marker of disease severity in hospitalised patients with Covid-19</i>	<i>Endocrine Practice</i>	<i>Randomized Clinical Trials, double blind</i> Suplementasi oral pada 106 pasien Covid-19 yang dibagi acak menjadi 2 kelompok (1:1) untuk mendapatkan terapi 25 µg <i>calcifediol</i> (1000 IU) atau plasebo selama 60 hari yang selanjutnya dilakukan pengukuran kadar 25(OH)D dan <i>marker</i> inflamasi.	Kadar 25(OH)D meningkat signifikan di kelompok intervensi. Seluruh pasien kelompok intervensi dan 10,5% kelompok plasebo memiliki kadar 25(OH)D >30 ng/mL. Penurunan kadar NLR pada kelompok intervensi menunjukkan manfaat <i>calcifediol</i> dalam meningkatkan kekebalan tubuh.
7	Sabico, et al. (2021) ²⁹	<i>Effect of a 2 week 5000 IU versus 1000 IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate Covid-19</i>	<i>Nutrients</i> (Q1)	<i>Randomized Clinical Trial</i> Suplementasi pada 73 pasien Covid-19 yang dibagi acak menjadi 2 kelompok (1:1) untuk menerima 5000 IU atau 1000 IU Vitamin D ₃ guna mengetahui dosis efektif dalam mengurangi gejala dan parameter klinis Covid-19.	Pasien yang menerima dosis 5000 IU memiliki kadar 25(OH)D yang lebih tinggi dan kadar <i>marker</i> inflamasi yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang menerima dosis 1000 IU walaupun dengan perbedaan yang tidak signifikan.

Tabel 1 Karakteristik Hasil Penelusuran Pustaka (Tabel Lanjutan)

No.	Penulis (Tahun)	Judul	Nama Jurnal (Reputasi)	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
8	Rastogi, <i>et al.</i> (2020) ²²	<i>Short term high dose vitamin D supplementation for Covid-19 disease</i>	<i>Postgraduate Medicine Journal</i> (Q1)	<i>Randomized Placebo Controlled Trial</i> Suplementasi oral pada 40 pasien Covid-19 yang dibagi menjadi 2 kelompok (2:3) untuk menerima <i>cholecalciferol</i> 60.000 IU atau plasebo selama 7 hari.	Pasien pada kelompok intervensi memiliki kadar 25(OH)D >50 ng/mL dan penurunan fibrinogen yang signifikan. Namun, D-dimer dan CRP tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.
9	Murai, <i>et al.</i> (2021) ³²	<i>Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe Covid-19. A randomized clinical trial</i>	<i>Journal of the American Medical Association</i> (Q1)	<i>Randomized Clinical Trial</i> Suplementasi pada 240 pasien rawat inap Covid-19 dengan keparahan <i>moderate</i> hingga <i>severe</i> yang dibagi menjadi 2 kelompok secara acak untuk menerima dosis oral vitamin D ₃ 200.000 IU atau plasebo.	Di antara pasien pada kelompok terapi vitamin D ₃ dan pasien pada kelompok plasebo tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap lama rawat inap, tingkat mortalitas, perawatan intensif dan penerimaan ventilasi mekanik di rumah sakit.

menjadi hormon aktif 1,25 dihidroksi vitamin D yang memiliki manfaat dalam sistem imun. Dalam konteks penyakit menular, kekurangan vitamin D yang ditentukan dengan pengukuran total 25(OH)D dikaitkan dengan peningkatan kasus dan keparahan infeksi pada saluran pernapasan, termasuk infeksi virus Covid-19. Peningkatan kadar 25(OH)D secara cepat berkaitan dengan cepatnya penurunan *marker* inflamasi pada pasien Covid-19 sehingga dapat mengurangi tingkat keparahan pada pasien.¹⁷

Sebaliknya, peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi ditemukan pada pasien Covid-19 yang mengalami penurunan konsentrasi serum vitamin D.^{14,18,19} Berdasarkan ketiga artikel tersebut, hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar serum 25(OH)D dan sitokin pro-inflamasi. Sebagian

besar pasien Covid-19 (82,2% dari 216 pasien), yang mengalami defisiensi vitamin D (<20 ng/mL), memiliki tingkat sitokin pro-inflamasi yang tinggi (Tabel 2).¹⁴ Dari sebuah *observational study* yang melibatkan 184 pasien Covid-19, 90 pasien di antaranya mengalami defisiensi vitamin D atau memiliki konsentrasi serum 25(OH)D <20 ng/mL.¹⁸ Berdasarkan studi dari Ünsal *et al.* (2021), pasien Covid-19 dengan defisiensi vitamin D mengalami peningkatan signifikan *C-reactive protein* (CRP) serta membutuhkan tambahan oksigen yang lebih banyak dan lebih berisiko terkena pneumonia.²⁰

Infeksi virus Covid-19 dikaitkan dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi dan *marker* inflamasi seperti D-dimer, ferritin, dan *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR).

Tabel 2 Analisis Konsentrasi Serum 25(OH)D dan Sitokin Pro-inflamasi pada Pasien Covid-19 (Dimodifikasi dari Hernández, *et al.* dan Ünsal, *et al.*)

25(OH)D	NLR	IL-6 (ng/mL)	CRP (mg/dL)	Ferritin (ng/mL)	D-dimer (mg/L)
<20 ng/mL	a: 4,85 (3,00–7,52) b: 3,8 (0,73–13,81)	58,9 (19,1–124,0) NA	6,10 (3,10–13,60) 18,4 (2–294,4)	833 (330–1488,3) 676 (420–6167)	0,71 (0,47–1,021) 0,45 (0,17–16,27)
≥20 ng/mL	a: 3,63 (3,00–7,52) b: 2,53 (0,81–12,06)	45,6 (20,5–119,0) NA	3,20 (2,30–8,70) 4,45 (2–67,9)	310 (137,3–764) 625 (41–309)	0,57 (0,43–0,69) 0,35 (0,17–1,9)

Keterangan: a=data dari Hernández, *et al.*; b=data dari Ünsal, *et al.*; NLR=Neutrophil to lymphocyte ratio; IL-6=Interleukin-6; CRP=C-reactive protein

Pengukuran kadar serum *marker* inflamasi dapat membantu dalam evaluasi tingkat keparahan pada infeksi virus Covid-19. SARS-CoV-2 dapat berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE 2) yang banyak diekspresikan di paru-paru sehingga gejala dari infeksi virus ini umumnya terjadi pada saluran pernapasan. Setelah berikatan dengan ACE-2 pada alveolus melalui *spike glycoprotein S*, virus ini akan bereplikasi yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel. Ketika sel rusak, virus-virus tersebut akan keluar bersamaan dengan rilisnya sitokin yang merupakan alat komunikasi antarsel. Sitokin akan memicu makrofag untuk aktivasi sel *T helper 1* (Th1) untuk rilis sitokin pro-inflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) yang memiliki peranan penting pada patogenesis infeksi virus Covid-19.^{21,22} Kadar IL-6 yang tinggi dalam sirkulasi akan menuju ke sistem saraf pusat (SSP) pada hipotalamus yang merupakan termostat tubuh, hipotalamus menyebabkan peningkatan *prostaglandin E2* (PGE2) yang merupakan mediator terjadinya demam, oleh karena itu kadar IL-6 yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan suhu tubuh pada pasien infeksi virus Covid-19. Peningkatan IL-6 dapat menyebabkan terjadinya respon inflamasi fase akut yaitu terjadi peningkatan CRP, *lactate dehydrogenase* (LDH) dan fibrinogen. CRP merupakan protein yang diproduksi oleh tubuh sebagai respon terjadinya inflamasi dan dapat menjadi penanda

tingkat keparahan pada keadaan inflamasi sistemik.²³ Peningkatan kadar fibrinogen menyebabkan terjadinya hiperkoagulasi atau pembekuan darah yang berlebihan. Pada saat terjadinya pembekuan darah, kadar D-dimer akan meningkat. Hal ini disebabkan D-dimer merupakan produk degradasi benang-benang fibrin saat terjadinya koagulasi, oleh karena itu peningkatan D-dimer menjadi penanda terjadinya trombosis pada tubuh. Terjadinya trombosis pada paru-paru akan menyebabkan emboli paru sehingga terjadi kesulitan bernapas yang merupakan penyebab mortalitas pada infeksi virus Covid-19.²⁴ Selain itu, IL-6 juga dapat meningkatkan sintesis ferritin pada saat terjadinya inflamasi yang bersamaan dengan rilisnya *oxygen reactive species* (ROS). Ferritin merupakan protein dalam tubuh yang mengikat zat besi. Terjadinya peningkatan ROS akan memfasilitasi pelepasan besi dari ferritin yang menghasilkan radikal hidroksil sehingga memicu kerusakan sel yang lebih parah.²⁵ Peningkatan IL-6 secara tidak langsung memengaruhi terjadinya peningkatan marker inflamasi yang menyebabkan terjadinya hiperinflamasi (badai sitokin). Badai sitokin merupakan penanda terjadinya kerusakan jaringan parah yang dapat meningkatkan tingkat mortalitas pada pasien dengan infeksi virus Covid-19.¹⁴

Dari beberapa studi mengenai hubungan antara kadar serum 25(OH)D dengan risiko keparahan Covid-19, terdapat suatu penelitian (Tabel 1, nomor 5) yang menunjukkan adanya

hubungan antara vitamin D2 (*ergocalciferol*) dengan tingkat keparahan pada Covid-19. Sebuah *case series*²³ melakukan suplementasi menggunakan *ergocalciferol* dosis tinggi (50.000 IU/hari) dan *cholecalciferol* dosis standar (1000 IU/hari) pada 4 pasien Covid-19 dengan hipovitaminosis D yang dirawat di rumah sakit. Hasil penelitian tersebut tertuang pada Tabel 3 dan dapat dilihat bahwa terdapat peningkatan signifikan konsentrasi serum 25(OH)D pada pemberian *ergocalciferol* (pasien 1 dan 4), yaitu meningkat 2 kali lebih tinggi dari konsentrasi serum 25(OH)D sebelum dilakukan suplementasi (<30 ng/mL). Peningkatan kadar serum 25(OH)D seiring dengan penurunan sebagian besar *marker* inflamasi pada pasien, seperti NLR, ferritin, D-dimer, CRP, LDH, dan IL-6. Suplementasi dengan *ergocalciferol* perlu dilakukan dengan dosis yang tinggi untuk dapat meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)D dan menurunkan sebagian besar konsentrasi *marker* inflamasi pada pasien Covid-19. Pada 2 pasien lainnya (pasien 1 dan 2) yang menerima suplementasi *cholecalciferol*, dosis standar juga dapat menurunkan sebagian besar *marker* inflamasi dengan peningkatan minimal konsentrasi serum 25(OH)D. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan *ergocalciferol* hanya memiliki dua ikatan karbon-karbon rangkap (C=C) sehingga memberikan afinitas yang lebih rendah pada *vitamin D-Binding Protein*

(DBP) serta memiliki ikatan yang lebih lemah terhadap *vitamin D receptor* (VDR) apabila dibandingkan dengan *cholecalciferol* yang memiliki tiga ikatan karbon-karbon rangkap.²⁶ Pada beberapa uji klinis menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat menurunkan kadar IL-6 sehingga dapat mencegah terjadinya peningkatan *marker* inflamasi yang menyebabkan keparahan infeksi.²⁷ Vitamin D dapat bertindak untuk mengurangi respon sel *T helper 1* (Th1) sehingga dapat menekan produksi sitokin proinflamasi, termasuk IL-6. Selain itu, vitamin D berperan dalam penekanan jalur *nuclear factor-κB* (NF-κB) yang meregulasi sitokin proinflamasi melalui peningkatan *inhibitor κB* (IκB). Ikatan kompleks antara vitamin D-VDR dan VDRE pada DNA akan meningkatkan ekspresi IκB yang kemudian menghambat kerja dari NF-κB, sehingga dapat menurunkan sitokin proinflamasi.²⁶ Kalsitriol (1,25(OH)₂D₃), metabolit aktif vitamin D, juga terbukti menghambat produksi sitokin proinflamasi, seperti interferon gamma, *tumor necrosis factor alpha*, IL-2, IL-17, NF-κB. IL-21 dan *Toll-like receptor* (TLR) pada monosit dan menyebabkan upregulasi IL-4, IL-5 dan IL-10. Selain itu, vitamin D juga membantu memperbaiki ekspresi ACE2, reseptor sel inang utama Covid-19 dan juga menurunkan regulasi renin pada tingkat transkripsi. Kombinasi efek vitamin D pada jalur inflamasi dan ekspresi

Tabel 3 Hasil Klinis Suplementasi Vitamin D pada Hari Ke-0 (Diagnosis Covid-19) dan Hari Ke-6 (Setelah Suplementasi) (Dimodifikasi dari Ohaegbulam *et al.*, 2020)

Parameter	Pasien 1		Pasien 2		Pasien 3		Pasien 4	
	Hari Ke-0	Hari Ke-6	Hari Ke-0	Hari Ke-6	Hari Ke-0	Hari Ke-6	Hari Ke-0	Hari Ke-6
25(OH)D (ng/mL)	18,1	39,9	21,9	50,5	18	19,2	17,4	20,1
NLR	8,80	4,70	10,08	2,38	14,21	7,50	46,06	8,27
D-dimer (ng/mL)	278	372	1968	1070	1139	814	226	696
CRP (mg/dL)	30,68	1,98	16,84	7,53	13,38	22,39	21,24	18,48
LDH (U/L)	413	295	245	214	185	240	454	568
IL-6 (ng/mL)	14	<5	10	<5	<5	<5	6	11

Keterangan: 25(OH)D=25-hydroxyvitamin D; NLR=Neutrophil to lymphocyte ratio; CRP=C-reactive protein; LDH=Lactate dehydrogenase; IL-6=Interleukin-6

ACE2 diduga berperan pada patogenesis penyakit dan tingkat keparahan Covid-19.²⁸

Studi Klinis Efek Suplementasi Vitamin D pada Pasien Covid-19

Vitamin D₃ (*cholecalciferol*) merupakan bentuk utama vitamin D yang umum digunakan oleh manusia karena memiliki afinitas yang tinggi pada DBP serta memiliki ikatan yang kuat terhadap VDR.²⁶ Terdapat beberapa bukti klinis yang menunjukkan bahwa suplementasi dengan menggunakan *cholecalciferol* dapat meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)D pada pasien Covid-19 menjadi >30 ng/mL, sedangkan tanpa pemberian suplementasi *cholecalciferol*, rata-rata konsentrasi serum 25(OH)D <30 ng/mL. Peningkatan konsentrasi serum 25(OH)D dikaitkan dengan terjadinya penurunan kadar sitokin pro-inflamasi pada pasien Covid-19. Peningkatan konsentrasi serum 25(OH)D menjadi >30 ng/mL dan dalam rentang 40–60 ng/mL dapat mengurangi tingkat keparahan dan kematian akibat dari infeksi virus Covid-19. *The Endocrine Society Guideline* merekomendasikan suplementasi vitamin D₃ untuk dewasa dengan dosis 1500–2000 IU/hari untuk meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)D menjadi >30 ng/mL. Suplementasi vitamin D₃ dalam bentuk 25(OH)D₃ (*calcifediol*) secara signifikan lebih efisien dan dapat meningkatkan kadar serum 25(OH)D₃ lebih cepat dibandingkan suplementasi dengan bentuk *cholecalciferol*

dalam dosis yang sama, hal tersebut disebabkan *calcifediol* adalah bentuk dari *cholecalciferol* setelah mengalami hidroksilasi di hati yang merupakan metabolit utama vitamin D₃ di sirkulasi sistemik. Peningkatan kadar 25(OH)D₃ secara cepat berkaitan dengan cepatnya penurunan *marker* inflamasi pada pasien Covid-19 sehingga dapat mengurangi tingkat keparahan pada pasien.¹⁷

Penelitian *randomized clinical trial*²⁹ yang melakukan perbandingan efek suplementasi oral vitamin D₃ antara dosis 1000 IU dan 5000 IU pada pasien Covid-19 dengan gejala ringan hingga sedang menunjukkan adanya penurunan kadar *marker* inflamasi (D-dimer dan IL-6) yang lebih signifikan pada suplementasi dengan dosis 5000 IU/hari, walaupun nilai CRP tidak menurun dan penurunan nilai ferritin lebih besar pada dosis 1000 IU/hari. Sementara kadar serum 25(OH)D *post*-terapi pada kedua grup menunjukkan angka di atas 59 nmol/L atau 23,6 ng/mL (Tabel 4). Selain itu, waktu penyembuhan gejala batuk dan ageusia (kehilangan daya perasa) pada kelompok yang mendapat dosis 5000 IU/hari secara signifikan lebih cepat dibanding kelompok dosis yang lebih rendah.²⁹ Pedoman tatalaksana Covid-19 Indonesia merekomendasikan pemberian suplemen vitamin D dengan dosis 400–1000 IU/hari atau dalam bentuk obat dengan dosis 1000–5000 IU/hari.³⁰ Pasien dengan defisiensi vitamin D₃ (<20 ng/mL) membutuhkan 5.000 IU untuk mencapai kadar serum 25(OH)D menjadi di

Tabel 4 Perbandingan Dosis untuk Suplementasi Vitamin D₃ dan Hasil Pengukuran *Marker* Inflamasi (Dimodifikasi dari Sabico *et al.*, 2021)

Parameter	1000 IU			5000 IU			P-value Antargrup
	Pre	Post	P-value	Pre	Post	P-value	
25(OH)D (nmol/L)	63	59,9	0,39	53,4	62,5	0,001	NA
D-dimer (µg/mL)	3,4	1,9	0,26	0,6	1,3	0,08	0,02
Ferritin (µg/mL)	784	526	0,004	733	519	0,19	0,69
CRP (mg/mL)	47,9	33,1	0,10	33,7	34,2	0,58	0,25
IL-6 (pg/mL)	23,9	19,2	0,03	18,6	10,5	0,01	0,83

Keterangan: 25(OH)D=25-hydroxyvitamin D; CRP=C-reactive protein; IL-6=Interleukin-6

atas 30 ng/mL. Bentuk sediaan vitamin D₃ yang tersedia adalah tablet salut selaput dan kapsul lunak dengan kandungan 1000 IU vitamin D₃ per tablet atau kapsulnya.³¹

Suplementasi vitamin D₃ dengan dosis tunggal 200.000 IU yang diberikan pada pasien 237 Covid-19 dengan keparahan sedang hingga berat menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan dalam hal durasi rawat inap di rumah sakit, angka kematian di rumah sakit, kebutuhan untuk *mechanical ventilation* (ventilasi mekanik), serta perubahan ruang rawat inap ke ruang perawatan intensif (ICU). Pada artikel tersebut, tidak dijelaskan lebih lanjut mengenai alasan suplementasi vitamin D tidak menimbulkan dampak positif terhadap perkembangan kondisi klinis pasien Covid-19, padahal 86,7% yang mendapat vitamin D mengalami peningkatan kadar serum 25(OH) D ≥ 30 ng/mL.³² Pada kasus yang lain, 31 pasien dengan keparahan berat (menggunakan ventilasi mekanik) pada perawatan intensif Covid-19 menerima plasebo, 50.000 atau 100.000 IU/hari selama 5 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan vitamin D dosis total 500.000 IU memiliki durasi rawat inap lebih pendek, namun parameter lain seperti durasi rawat ICU, penggunaan ventilator, dan kematian tidak terpengaruh.³³ Kecilnya jumlah sampel serta heterogenitas subjek penelitian menjadi keterbatasan dalam dua penelitian di atas sehingga menyulitkan dalam menggeneralisasi hasil penelitian. Salah satu kemungkinan yang dapat menjelaskan kondisi di atas adalah pasien dengan kategori keparahan berat tidak bisa mendapatkan paparan sinar matahari yang cukup, sedangkan 80% dari sumber vitamin D disintesis di kulit dalam proses yang dimediasi oleh radiasi sinar UV dari matahari.³⁴ Pada penggunaan dosis tinggi vitamin D₃, penggunaan bersamaan dengan suplemen kalsium harus dihindari agar tidak menyebabkan hiperkalsemia karena vitamin D memiliki peranan dalam homeostasis kalsium

dengan mengatur penyerapan kalsium dari gastrointestinal.³⁵

Sejauh ini, tidak ada pedoman yang ditetapkan oleh WHO tentang suplementasi vitamin D sebagai pengobatan untuk Covid-19. Menurut *National Institute of Health*, belum terdapat cukup data untuk merekomendasikan penggunaan vitamin D sebagai terapi Covid-19 baik kuratif maupun preventif.³⁶ Peran suplementasi vitamin D terkait telah dipelajari secara ekstensif, meski masih banyak kontroversi namun analisis kumulatif dari *review* ini menunjukkan bahwa vitamin D memiliki potensi untuk mencegah dan memperbaiki kondisi terkait Covid-19 khususnya pada pasien yang mengalami “badai sitokin”. Oleh karena itu, melalui kajian ini kami merekomendasikan integrasi suplementasi vitamin D dalam protokol pengobatan Covid-19.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah beberapa studi yang dikaji merupakan penelitian observasional sehingga tidak memungkinkan untuk membangun hubungan sebab-akibat antara kadar serum 25(OH)D, infeksi SARS-CoV2 serta tingkat keparahan Covid-19. Selain itu, analisis mengungkapkan faktor heterogenitas yang besar seperti usia, etnis, dan indeks massa tubuh (BMI), dan semua faktor ini juga memengaruhi kadar serum 25(OH)D. Untuk itu, kajian meta-analisis diperlukan untuk menginvestigasi lebih lanjut efektivitas suplementasi vitamin D dengan memperhitungkan faktor-faktor heterogenitas tersebut.

Simpulan

Berdasarkan hasil *review*, dapat disimpulkan bahwa suplementasi vitamin D berpengaruh pada patogenesis Covid-19 khususnya dalam menurunkan *marker* inflamasi yang merupakan penyebab dari risiko keparahan dan kematian meliputi CRP, NLR, LDH, IL-6, ferritin, dan D-dimer. Selain itu, penggunaan vitamin D,

khususnya vitamin D₃ (*cholecalciferol*), yang disarankan sebagai imunomodulator pada infeksi virus Covid-19 yakni dosis 1000–5000 IU/hari.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Surabaya yang telah memfasilitasi aksesibilitas pustaka dalam penulisan naskah.

Pendanaan

Penulisan artikel ini tidak didanai oleh sumber dana manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini

Daftar Pustaka

1. Graham BS, Sullivan NJ. Emerging viral diseases from a vaccinology perspective: Preparing for the next pandemic review-article. *Nat Immunol*. 2018;19:20–8. doi: 10.1038/s41590-017-0007-9
2. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667–73. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Covid-19. Media informasi resmi terkini penyakit infeksi emerging. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.
4. Usmar U, Fitri AMN, Yuliana D, Nainu F. Review: Imunoterapi penanganan infeksi virus. *J Mandala Pharmacon Indones*. 2021;7(1):83–111. doi: 10.35311/jmpi.v7i1.76
5. Wang R, DeGruttola V, Lei Q, Mayer KH, Redline S, Hazra A, et al. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemp Clin Trials*. 2021;100:1–6. doi: 10.1016/j.cct.2020.106176
6. Yuliana Y. Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag*. 2020;2(1):187–92. doi: 10.30604/well.95212020
7. Arjana AA, Budiasa K. Peran imunomodulator dalam mengaktifkan respon imun terhadap infeksi virus. Denpasar: Universitas Udayana; 2016.
8. Muthia R, Astuti KI. Efek imunomodulator infusa umbi bawang dayak (*Eleutherina palmifolia* L. Merr) dengan metode bersihan karbon. *J Pharmascience*. 2018; 5(1):63–70. doi: 10.20527/jps.v5i1.5787
9. Alquraishi RHA, Pramiastuti O, Listina O. A literature review: Aktivitas imunomodulator vitamin C. *J Farm Medica*. 2021;4(1):30–5. doi: 10.35799/pmj.4.1.2021.34522
10. Das BK, Panda AK. Vitamin D: The unexplored immunomodulator. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(4):332–4. doi: 10.1111/1756-185X.12902
11. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: A systematic review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:31–8. doi: 10.2147/RMHP.S291584
12. Mehraeen E, Karimi A, Barzegary A, Vahedi F, Afsahi AM, Dadras O, et al. Predictors of mortality in patients with COVID-19-A systematic review. *Eur J Integr Med*. 2020;40:101226. doi: 10.1016/j.eujim.2020.101226
13. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong M-F, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduce risk of mortality in patients with COVID-19: A cross-sectional multi-centre observational

- study. *Nutrients*. 2020;12(12):3799. doi: 10.3390/nu12123799
14. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):E1343–53. doi: 10.1210/clinem/dgaa733
 15. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):3377. doi: 10.3390/nu12113377
 16. Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Barichella M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition*. 2021; 82:111055. doi: 10.1016/j.nut.2020.111055
 17. Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkali S, Asadi A, Zarei A, Zendehdel A, et al. Treatment with 25-hydroxyvitamin D3 (calcifediol) is associated with a reduction in the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio marker of disease severity in hospitalized patients with COVID-19: A pilot multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Endocr Pract*. 2021; 27(12):1242–51. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.016
 18. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep*. 2020;10:20191. doi: 10.1038/s41598-020-77093-z
 19. Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, Gholami R, Ahmadi N, Gholami A. Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. *Virus Res*. 2020;289:198148. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198148
 20. Ünsal YA, Gül, Cander S, Ersoy C, Aydemir E, Ateş C, et al. Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(12):2601–7. doi: 10.1007/S40618-021-01566-9
 21. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
 22. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020; 98(1156):87–90. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065
 23. Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. Vitamin D supplementation in COVID-19 patients: A clinical case Series. *Am J Ther*. 2020;27(5):e485–90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001222
 24. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(10):2539–47. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314872
 25. Tang JW, Young S, May S, Bird P, Bron J, Mohamedanif T, et al. Comparing hospitalised, community and staff COVID-19 infection rates during the early phase of the evolving COVID-19 epidemic. *J Infect*. 2020;81(4):647–79. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.029
 26. Szymczak I, Pawliczak R. The Active Metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*.

- 2016;83(2):83–91. doi: 10.1111/sji.12403
27. Ardiaria M. Peran vitamin D dalam pencegahan influenza dan Covid-19. *Journal Nutr Heal*. 2020;8(2):79–85. doi: 10.14710/jnh.8.2.2020.79-85
28. Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(3):281–7. doi: 10.1111/CEN.14540
29. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-week 5000 IU versus 1000 IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate covid-19: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2021;13(7): 2170. doi: 10.3390/nu13072170
30. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020. Pedoman tatalaksana COVID-19. Jakarta; 2020.
31. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Prove D₃-1000 tablet 1000 IU. Pusat Informasi Obat Nasional (Pionas). 2020.
32. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D₃ on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(11):1053–60. doi: 10.1001/JAMA.2020.26848
33. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Hao L, Hebbar G, et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;4:59–65. doi: 10.1016/j.jcte.2016.04.004
34. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory role of vitamin D: A review. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1108:13–23. doi: 10.1007/5584_2018_246
35. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu 2040988
36. National Institutes of Health. Vitamin D | COVID-19 treatment guidelines, 2021 [Diakses pada: 8 Agustus 2022]. Tersedia dari: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/vitamin-d/>