

Peran Vitamin D3 pada Infeksi COVID-19

Elli Arsita^{1*},
Prasetya Agung Laksana²,
Guntur Darmawan¹

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Kekurangan vitamin D terjadi pada hampir 50% populasi di seluruh dunia. Kegunaan vitamin D pada sistem imun manusia dapat ditinjau dengan menggunakan imunitas bawaan dan juga adaptif. Kejadian infeksi virus meningkat akhir-akhir ini. Banyak usaha yang dilakukan untuk mencegah tertular infeksi virus misalnya konsumsi vitamin D3. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui peran vitamin D3 pada infeksi virus *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Berdasarkan telaah pustaka dari 10 penelitian dengan data primer, kajian literatur ini menunjukkan bahwa pada pasien dengan defisiensi vitamin D disertai infeksi COVID-19 didapatkan kadar CRP, derajat keparahan klinis, dan tingkat mortalitas yang lebih tinggi. *The Endocrine Society* menganjurkan dosis suplementasi vitamin D3 harian yaitu di rentang 1500-2000 IU/hari untuk remaja dewasa. Pemberian dosis tunggal vitamin D3 yang tinggi (200.000 IU) terbukti tidak efektif dalam mempercepat lawa rawat inap pasien COVID-19 di Rumah Sakit. Pada penulisan ini, dapat disimpulkan bahwa tingkat vitamin D yang rendah memiliki hubungan dengan tingginya CRP. Sehingga dapat dibuktikan bahwa pemberian vitamin D3 berperan untuk menekan mortalitas, mencegah badai sitokin, dan mencegah terjadinya long COVID dikarenakan dosis, kebutuhan harian, komorbid, dan defisiensi vitamin D setiap individu berbeda-beda serta perlu dosis suplementasi harian yang tepat sesuai kebutuhan individu dalam waktu yang cukup minimal 3 bulan untuk dapat mencapai target kadar vitamin D dalam darah sesuai yang diharapkan.

Kata kunci: COVID-19, imunomodulator, vitamin D3

The Role of Vitamin D in Viral Infection

*Corresponding Author : Elli Arsita

Corresponding Email :
elli.arsita@ukrida.ac.id

Submission date: November 25th, 2025

Revision date : February 17th, 2026

Accepted date : April 20th, 2026

Published date : April 30th, 2026

Copyright (c) 2026 Elli Arsita, Prasetya Agung Laksana, Guntur Darmawan



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

Abstract

Vitamin D deficiency occurs in almost 50% of the population worldwide. The role of vitamin D in the immune system can be seen in both innate and adaptive immunity. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a new type of disease that has never been previously identified by humans. Many efforts have been made to prevent the spread of COVID-19 such as consumption of vitamin D3. This literature review aims to determine the role of vitamin D3 in COVID-19 infection. Based on a literature review of 10 studies with primary data, this literature review shows that patients with vitamin D deficiency accompanied by COVID-19 infection have higher CRP levels, clinical severity, and mortality rates. The endocrine society recommends a daily dose of Vitamin D3 supplementation in the range of 1500-2000 IU/day for adolescent adults. The administration of a single high dose of vitamin D (200,000 IU) has been shown to be ineffective in accelerating the hospitalization of COVID-19 patients in hospitals. It can be concluded that low vitamin D levels are associated with high CRP. It has been proven that Vitamin D3 plays a role in reducing mortality, preventing cytokine storms, and preventing long COVID-19 because the dose, daily requirement, comorbidities, and vitamin D deficiency are different for each individual.

Keywords: COVID-19, immunomodulator, vitamin D3

Pendahuluan

Kekurangan vitamin D terjadi pada hampir 50% populasi di seluruh dunia. Sebanyak hampir 1 miliar jumlah manusia dari

How to Cite:

Arsita E, Laksana PA, Darmawan G. The Role of Vitamin D in Viral Infection. JMedScientiae. 2026;5(1):106-115 . Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/4035> DOI: <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v5i1.4035>

berbagai suku, populasi, dan kalangan usia mengalami defisiensi atau kekurangan vitamin D (DVD).¹ Kondisi defisiensi ini paling sering disebabkan kurangnya aktivitas dan keadaan lingkungan yang buruk seperti minimnya paparan sinar matahari yang sangat dibutuhkan tubuh untuk menghasilkan vitamin D. Paparan sinar matahari berupa ultraviolet-B (UVB) perlu agar pre-vitamin D dapat tersintesis menjadi vitamin D saat berada di dalam kulit. Vitamin D yang dibentuk di dalam kulit bertahan sekurang-kurangnya dua kali lebih lama dalam darah dibandingkan dengan vitamin D yang dikonsumsi.²

Vitamin D merupakan vitamin yang larut lemak sehingga vitamin D dapat disintesis dengan metode konversi *dehydrocholesterol* di dalam kulit saat kulit mendapatkan sinar ultraviolet B (UVB) dan dapat juga didapatkan dari sumber vitamin D pada makanan. Proses vitamin D₃ dilakukan dengan cara mensintesis melalui proses non enzimatis di kulit saat mendapatkan radiasi UVB dari sinar matahari. Vitamin D₃ tidak akan teraktivasi sehingga butuh bantuan dari konversi enzimatis dalam organ hati dan organ ginjal yang bertujuan mengubah menjadi bentuk aktif yaitu *1,25-dihydroxy* vitamin D.^{2,3}

Vitamin D dapat berperan dalam imunitas bawaan dan juga imunitas adaptif. Dalam imunitas bawaan, vitamin D berfungsi untuk mencetuskan pelepasan peptida antimikroba (*cathelicidin* dan *defensin*) dan melindungi integritas kait antara sel (*cell junction*). Dalam imunitas adaptif, vitamin D memiliki aktivitas imunomodulator di mana aktivitas ini menekan respons *T helper type-1* (Th1), menurunkan kadar sitokin proinflamasi, dan menyelesaikan dengan cepat pada proses induksi sel T regulator, sehingga proses tersebut menyebabkan penurunan badai sitokin.⁴

Penyakit COVID-19 baru pertama kali ditemukan dan diidentifikasi oleh manusia pada akhir tahun 2019. Virus penyebabnya merupakan golongan *zoonosis*, yang merupakan golongan virus yang berasal dari penularan antara hewan dan manusia. *World Health Organization* (WHO) pada akhir bulan Januari 2020 mengumumkan bahwa COVID-19 merupakan *Public Health Emergency of International Concern* atau dalam bahasa Indonesia yakni, Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan, dan pada tanggal 11 Maret 2020 WHO mengumumkan

COVID-19 ditetapkan sebagai penyakit pandemi.⁵

Banyak usaha yang dilakukan bertujuan mencegah terjadinya penularan dari COVID-19. Langkah-langkah pencegahan adalah faktor yang penting untuk diketahui karena belum ditemukan obat spesifik yang bertujuan untuk menangani COVID-19. Kesembuhan setiap individu dipengaruhi imunitas yang dimiliki sehingga langkah-langkah pencegahan akan menjadi alternatif yang lebih murah dan mudah untuk dilakukan daripada dengan melakukan pengobatan. Salah satu contoh dari langkah untuk melakukan pencegahan COVID-19 yaitu dengan mengonsumsi vitamin D karena dapat meningkatkan imunitas.⁶

Angka kematian kasus COVID-19 yang tinggi di Eropa ada di negara Spanyol, Perancis, dan Italia terjadi pada pasien yang memiliki defisiensi vitamin D yang berat. Defisiensi vitamin D berisiko lebih tinggi mengalami COVID-19 berat dan meninggal. Oleh karena itu, asupan suplemen vitamin D mengurangi tingkat kematian yang disebabkan pandemi ini.⁷

Kunci keberhasilan dari mengatasi COVID-19 adalah dengan gerakan pencegahan untuk menerapkan pola hidup sehat, selalu menggunakan masker, menghindari kontak fisik, dan menjaga jarak untuk mencegah rantai penyebaran terjadi. Selain itu, perlu untuk meningkatkan daya tahan tubuh dari infeksi dengan mengonsumsi zat gizi yang cukup dan bervariasi, yang dapat berfungsi untuk meningkatkan imunitas salah satunya vitamin D.⁸

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang dibentuk di dalam kulit, dengan bantuan dari sinar radiasi UVB yang mengenai 7-dehidrokolesterol di dalam kulit dengan reaksi termal. Vitamin D akan berubah bentuk menjadi bentuk aktif 25(OH)D di dalam hati dan 1,25(OH)₂D atau membentuk kalsitriol di dalam ginjal. Sebagian besar efek yang ditimbulkan oleh vitamin D terbentuk karena kalsitriol berhubungan dan menyatu dengan reseptor dari vitamin D di inti sel. Reseptor tersebut adalah protein yang mengikat DNA dimana secara langsung bereaksi dengan sekuens regulator yang posisinya dekat dengan gen target sehingga membentuk kompleks kromatin aktif yang berfungsi berdasarkan

genetik dan epigenetik di dalam proses modifikasi. Fungsi lain dari kalsitriol yaitu mengatur konsentrasi kalsium serum, yang mempunyai mekanisme umpan balik terhadap hormon paratiroid.⁹

Beberapa kepustakaan menyatakan bahwa vitamin D dapat berfungsi untuk menurunkan risiko infeksi virus. Vitamin D memiliki peran yang baik dalam imunitas spesifik dan imunitas non spesifik, beberapa di antaranya adalah berfungsi sebagai barier fisik, imunitas seluler secara alami, serta sistem imunitas adaptif. Vitamin D dapat membantu dalam mempertahankan *tight junction*, *adherent junction*, dan *gap junction*. Virus dapat memasuki tubuh yang bertujuan untuk menginfeksi dengan cara salah satunya yaitu merusak integritas *junction*, lalu virus tersebut akan membentuk tubuh menjadi lebih rentan dari paparan infeksi mikroorganisme lainnya.¹⁰

Vitamin D meningkatkan imunitas seluler alami dengan cara menginduksi peptida antimikrobial, yaitu *cathelicidin*, LL-37; 1,25-dihidroksivitamin D₃, dan defensin. *Cathelicidin* mempunyai aktivitas antimikrobial dengan cakupan yang luas, termasuk dari golongan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif, macam-macam virus, dan juga jamur. Peptida yang asalnya berasal dari *host* juga dapat membunuh patogen dengan cara membuat lubang pada membran sel dan menetralkan aktivitas biologis endotoksin yang patogen miliki.¹¹

Vitamin D meningkatkan imunitas seluler dengan mengurangi kejadian badai sitokin yang ditimbulkan oleh sistem imunitas non adaptif. Sistem imunitas non adaptif menciptakan sitokin pro inflamasi dan sitokin antiinflamasi sebagai bentuk respon yang disebabkan oleh infeksi virus dan infeksi bakteri, seperti yang timbul pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Vitamin D menurunkan produktivitas sitokin Th 1 yang memiliki sifat pro inflamasi, contohnya seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α dan interferon (INF)- γ . Penggunaan vitamin D dapat menurunkan ekspresi sitokin pro inflamasi dan begitu juga sebaliknya dapat meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi yang dibentuk oleh makrofag.¹²

Vitamin D merupakan modulator dari sistem imunitas adaptif. Vitamin D₃ atau 1,25(OH)₂ melakukan penekanan sel Th1 dengan cara memberikan tekanan pada produksi sitokin pro inflamasi IL-2 dan INF- γ .

Vitamin D₃ membantu produksi sitokin menjadi meningkat oleh sel Th2, yang selanjutnya juga akan melakukan penekanan kepada sel Th1. Vitamin D₃ menginduksi sel T regulator sehingga dapat mencegah proses inflamasi.^{13,14}

Suplementasi vitamin D dapat meningkatkan ekspresi gen yang berhubungan pada antioksidasi, yakni glutathione reduktase serta subunit glutamat-sistein ligase *modifier*. Kenaikan dari produksi glutathione dapat menghemat asam askorbat untuk digunakan dalam aktivitas antimikrobial yang bertujuan untuk pencegahan dan pengobatan dari virus COVID-19.¹⁵

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan meningkatnya risiko kejadian COVID-19 berat. Salah satu studi mengatakan terdapat hubungan yang signifikan antara rata-rata dari tingkat vitamin D yang kurang dengan jumlah kasus positif dari virus COVID-19 serta tingkat angka kematian pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Defisiensi vitamin D atau kekurangan vitamin D biasanya lebih sering terjadi pada orang yang sudah lanjut usia (lansia), pasien yang memiliki riwayat hipertensi, riwayat diabetes, obesitas, dan riwayat lain yang semuanya memiliki hubungan dengan peningkatan risiko dan keparahan apabila terpapar COVID-19.⁴ Penurunan konsentrasi dari vitamin D serum pada lansia sering terjadi karena jarang terpapar oleh sinar matahari karena minimnya aktivitas di luar ruangan, dan bertambahnya usia menyebabkan beberapa dari mereka harus mengonsumsi obat-obatan yang lebih banyak. Namun, ada beberapa jenis obat yang diduga dapat mengganggu kadar vitamin D dalam tubuh antara lain seperti obat antiepilepsi, obat antineoplastik, obat antiinflamasi, obat antibiotika, obat antiretroviral, obat antihipertensi, preparat hormon, dan beberapa jenis herbal dapat mengurangi kadar vitamin D di dalam tubuh.¹⁶

Pada pasien infeksi COVID-19 yang berat dapat ditemukan adanya *acute lung injury* (ALI), koagulopati, atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) pada paru-parunya. Kekurangan vitamin D dapat mempercepat proses dari sistem renin-angiotensin (RAS) yang memengaruhi fungsi paru dan membuat kerusakan pada paru. Selain itu, kekurangan vitamin D berhubungan dengan meningkatnya risiko trombosis.¹⁷

Tubuh manusia mempunyai susunan sistem untuk melawan apabila ada benda asing yang masuk ke dalam tubuh sehingga dapat mengganggu kesehatan tubuh. Sistem imun yakni suatu bentuk pertahanan daya tahan tubuh terhadap segala jenis penyakit, terutama jenis penyakit infeksi. Infeksi dapat ditimbulkan oleh virus, bakteri, virus, dan juga mikroorganisme lain. Apabila didapatkan suatu mikroorganisme dan masuk ke dalam tubuh maka tubuh manusia akan membentuk suatu reaksi secara terstruktur melalui sel dan senyawa yang berada di dalam tubuh. Tubuh manusia memiliki keunikan yaitu mempunyai pertahanan tubuh yang berlapis-lapis, dimulai dari pertahanan tubuh yang paling luar disebut juga *innate immunity* yaitu merupakan suatu imunitas natural. Imunitas natural memiliki peran untuk persiapan dalam mencegah dan menghambat masuknya mikroorganisme dari luar tubuh serta bertujuan untuk mengeluarkan mikroorganisme yang sudah berhasil masuk dan menembus ke dalam jaringan dengan cepat. Susunan komponen dari imunitas garis pertahanan yang terdepan adalah sel epitel yang akan menutup jalan masuk suatu mikroorganisme. Lalu ada *adaptive immunity* yaitu jenis dari pertahanan tubuh yang bertujuan dalam menghadapi mikroorganisme yang berhasil menembus dan masuk ke dalam jaringan tubuh. Namun, apabila virus ataupun bakteri berhasil untuk masuk dan menembus jaringan dan berhasil juga untuk masuk ke dalam sirkulasi darah, maka mikroorganisme tersebut akan diserang oleh sel fagosit yang tersusun atas sel *Natural Killer* atau sel yang menghancurkan mikroorganisme tersebut dan protein khusus yang dengan kata lain yaitu sistem komplemen.¹⁸

Virus corona adalah tipe virus RNA dengan materi genetik berupa RNA. *Ribonucleic Acid* (RNA) merupakan asam nukleat yang berfungsi untuk membuat kode dan mengatur suatu ekspresi gen. Perjalanan masuknya virus corona penyebab COVID-19 ke dalam sel adalah dengan endositosis. Virus ditangkap dan diterima oleh reseptor yang berada di permukaan sel lalu ditarik untuk masuk dalam sel. *Spike* protein (protein S) berfungsi untuk menyediakan fasilitas agar virus dapat masuk ke dalam sel target, salah satunya sel paru. Sel paru dilapisi oleh epitel yang bertujuan untuk melindungi sel paru. Reseptor yang bertugas

untuk menangkap protein S adalah angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2), yaitu membran integral yang disusun oleh glikoprotein dan enzim Zn-metallo peptidase, berfungsi sebagai pemecah protein yang memiliki kandungan zinc. Reseptor ACE ini memiliki berbagai bentuk sel, antara lain seperti sel paru, jantung, dan juga ginjal. Namun, sel ini paling banyak ditemukan di dalam paru.^{19,20}

Kekuatan ikat ACE-2 kepada protein S yang terdapat di SARS-CoV 2 sebesar sepuluh hingga dua puluh kali lipat dibandingkan dengan kekuatan ikat yang dimiliki oleh protein S yang terdapat di SARS-CoV. Hal ini yang membuat kemampuan menular pada penyakit COVID-19 jauh lebih mudah dan cepat menginfeksi dibandingkan dengan penyakit SARS. Selain ACE-2, virus yang berhasil masuk ke dalam sel juga disebabkan oleh enzim *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2).²¹ Di saat virus COVID-19 berhasil masuk ke dalam sel yang hidup, maka virus ini akan melepaskan RNA yang berasal dari nukleokapsid ke sitoplasma sel manusia yang akan terinfeksi, kemudian virus ini dipecah oleh sel inang yang bertujuan agar dapat memproduksi virus-virus baru. Proses duplikasi virus di dalam sel inang berlangsung sangat cepat, dan apabila ada satu sel yang terinfeksi pada akhirnya rusak dan meledak maka sel ini akan menyebar dan virus-virus yang baru terbentuk dalam jumlah yang sangat banyak akan menyerang sel-sel paru manusia yang sehat.

Serangan yang terus menerus dilakukan oleh jutaan virus ini dapat membuat sel T limfosit menghasilkan sitokin, yaitu suatu bentuk protein yang ditugaskan untuk pasukan pertahanan dengan jumlah yang sangat banyak. Kondisi ini merupakan suatu kondisi yang disebut sebagai badai sitokin (*cytokine storm*) atau dengan nama lain *cytokines release syndrome*, kondisi tersebut memproduksi sitokin pro-inflamasi dengan jumlah yang berlebihan, sehingga membuat hiperinflamasi dan membuat pembuluh darah mengalami peningkatan permeabilitas serta mengalami kegagalan pada berbagai organ. Kondisi tersebutlah yang menciptakan tanda bahaya bagi penderita yang terinfeksi COVID-19 dan dapat diperkirakan sebagai salah satu penyebab kematian.^{22,23}

Menelaah dari perilaku dan gejala virus corona ini sangat penting bagi seluruh individu

agar dapat meningkatkan imunitas tubuh sehingga orang yang tidak terinfeksi dan juga orang yang sedang terinfeksi maupun orang yang telah terinfeksi untuk memperbesar peluang kesembuhan dan mencegah agar tidak terinfeksi untuk kedua kalinya. Prinsip dasar yang bertujuan untuk meningkatkan imunitas dalam melawan COVID-19 dapat dilakukan dengan beberapa cara mekanisme, seperti menguatkan pertahanan tubuh terdepan (imunitas natural); menstimulasi produksi immunoglobulin IgM dan IgG dalam sirkulasi, memblokir agar virus tidak terikat oleh reseptor ACE-2 menurunkan intensitas badai sitokin; dan menurunkan kecepatan replikasi virus.

Metodologi

Kriteria Kelayakan

Penelitian ini adalah studi literatur dengan menggunakan artikel atau jurnal penelitian dan review jurnal yang dapat memberikan sejumlah data dengan rentang waktu penerbitan yang dibatasi 10 tahun ke belakang, mulai tahun 2011 sampai dengan tahun 2021. Studi yang diambil adalah studi kohort, retrospektif, *case control*, dan *cross sectional* dengan menggunakan Bahasa Inggris atau Indonesia. Studi dikecualikan jika memuat metode yang tidak relevan dan tidak *full text*.

Sumber Informasi

Dalam pencarian *literature*, penelitian ini menggunakan *database online* ilmiah yang

mendukung pemberian data seputar topik yang diangkat sesuai judul tinjauan pustaka ini, seperti; *Google Scholar*, *Pubmed*, *Proquest*, *NCBI*, dan jurnal ilmiah lainnya yang dapat memberikan informasi data yang perlu disajikan berdasarkan kata kunci vitamin D, suplementasi makanan, pandemi, infeksi COVID-19. Dari hasil pencarian didapatkan 31 jurnal yang berkaitan dan dapat dijadikan referensi karena memberi informasi yang diperlukan dalam penulisan *literature review* ini.

Seleksi Studi

Jurnal maupun artikel penelitian yang telah didapatkan pada pencarian *database* selanjutnya ditinjau kembali dengan melihat pada judul dan abstrak yang relevan dengan kriteria kelayakan.

Ekstraksi Data

Ekstraksi data dilakukan oleh penulis dengan menuliskan nama peneliti, judul penelitian, metode penelitian, sampel penelitian meliputi besar sampel dan kriteria sampel, hasil yang didapat, dan kesimpulan dari jurnal maupun artikel penelitian yang diperoleh.

Penilaian Kualitas Studi

Data yang telah diekstrak akan dilakukan penilaian validitas dengan menggunakan instrumen *Ottawa score*.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Data

Nama	Metode	Besar sampel dan kriteria sampel	Hasil
Sabico et al. (2021) ⁴	Randomized clinical trial	- N=73 - Laki-laki dan perempuan berusia 20-75 tahun yang terkonfirmasi PCR Positif COVID-19 dengan gejala ringan-sedang	Suplementasi vitamin D3 oral 5000 IU setiap hari selama 2 minggu mengurangi waktu pemulihan untuk batuk dan kehilangan sensorik gustatory di antara pasien dengan sub-optimal status vitamin D dan gejala COVID-19 ringan hingga sedang. Penggunaan 5000 IU vitamin D3 sebagai terapi ajuvan untuk pasien COVID-19 dengan status vitamin D suboptimal, bahkan untuk durasi singkat, direkomendasikan
Daneshkhah et al. (2020) ⁷	Cross sectional	- N = 921 - Data subjek penelitian diambil dari NHANES (<i>the National Center for Health Statistics (NCHS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>).	- Terdapat mengamati korelasi terbalik antara 25(OH)D dan kadar CRP yang tinggi (koefisien korelasi -0,84 hingga -1). - Usia dan pendapatan keluarga juga berhubungan dengan kadar CRP yang tinggi. - Terdapat kemungkinan korelasi antara kadar CRP yang tinggi dan defisiensi Vit D (OR 1,8 dengan 95% CI (1,2-2,6) pada lansia (usia 60 tahun) dan keluarga berpenghasilan rendah dan OR 1,9 dengan 95% CI (1,4-2,7) di pada lansia (usia 60 tahun) di keluarga berpenghasilan tinggi. - Data pasien COVID-19 menunjukkan OR 3,4 dengan 95% CI (2,15-5,4) untuk kadar CRP tinggi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat.

Berhandus et al. (2021) ²⁴	Cross sectional	40 pasien dengan diagnosis COVID-19 - COVID-19 terkonfirmasi, laki-laki dan perempuan usia minimal 18 tahun, dan bersedia mengikuti penelitian.	- Hasil penelitian mendapatkan hubungan bermakna antara kadar vitamin D dengan klinis pasien COVID-19 ($p=0,0001$), dan antara kadar CRP dengan klinis pasien COVID-19 ($p=0,0001$). Terdapat korelasi negatif antara kadar vitamin D dengan kadar CRP ($r=-0,49$, $p=0,001$). - Defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan CRP dan klinis pasien COVID-19.
Murai et al. (2021) ²⁵	Eksperimental	- Intervensi: 120 pasien diberikan vitamin D 200.000 IU Kontrol: 120 pasien diberikan placebo - Usia ≥ 18 tahun, terkonfirmasi COVID-19, diagnosis sindrom influenza dengan kriteria rawat inap, RR ≥ 24 kali/menit, saturasi $< 93\%$ dengan udara ruangan, memiliki faktor risiko komplikasi (penyakit jantung, diabetes, hipertensi, neoplasma, imunosupresi, TB paru, obesitas).	- Tidak terdapat perbedaan bermakna terkait lama perawatan di RS antara kelompok vitamin D3 (7,0 [4,0-10,0] hari) dan kelompok placebo (7,0 [5,0-13,0] hari) $p=0,59$ [95% CI, 0,82-1,39]. - Tidak terdapat perbedaan signifikan untuk kematian di rumah sakit antara kelompok vitamin D3 dan kelompok placebo (7,6% vs 5,1%; [95% CI, -4,1% hingga 9,2%] $p = 0,43$), perawatan di ICU (16,0% vs 21,2%; [95% CI, -15,1% hingga 4,7%] $p = 0,30$), kebutuhan ventilator (7,6% vs 14,4%; [95%CI, -15,1% hingga 1,2%] $p=0,09$). - Terjadi peningkatan signifikan kadar serum 25-hidroksivitamin D setelah pemberian dosis tunggal vitamin D3 vs placebo (44,4 ng / mL vs 19,8 ng/mL; [95%CI, 19,5-28,7] $p<0,001$).
Maghbooli et al. (2021) ²⁶	Randomized, Placebo-controlled, double blind clinical trial	- N=106 - Usia di atas 18 tahun, tidak mengonsumsi obat-obatan atau memiliki kelainan yang mengganggu metabolisme vitamin D, insufisiensi/defisiensi vitamin D (<30 ng/mL)	25(OH)D3 oral mampu memperbaiki defisiensi/insufisiensi vitamin D pada pasien COVID-19 yang mengakibatkan peningkatan fungsi kekebalan tubuh dengan meningkatkan persentase limfosit darah. Uji coba terkontrol secara acak dengan ukuran sampel yang lebih besar dan dosis yang lebih tinggi 25(OH)D3 mungkin diperlukan untuk mengkonfirmasi efek potensial dari 25(OH)D3 pada pengurangan hasil klinis di pasien dengan COVID-19. Peningkatan kadar 25OHD secara genetik sebesar 1 SD pada skala logaritmik tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kerentanan COVID-19 (OR = 0,95; 95% CI 0,84, 1,08; $p=0,44$), rawat inap (OR = 1,09; 95% CI: 0,89, 1,33; $p=0,41$), dan gejala berat (OR = 0,97; 95% CI: 0,77, 1,22; $p=0,77$).²⁸
Laporte et al. (2021) ²⁷	Eksperimental	- n= 443.734 variasi genetik - Seluruh populasi merupakan keturunan Eropa dengan 14.134 orang terkonfirmasi COVID-19 dan 429.600 tanpa COVID-19, tersebar hingga 11 negara di Eropa.	Peningkatan kadar 25OHD secara genetik sebesar 1 SD pada skala logaritmik tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kerentanan COVID-19 (OR = 0,95; 95% CI 0,84, 1,08; $p=0,44$), rawat inap (OR = 1,09; 95% CI: 0,89, 1,33; $p=0,41$), dan gejala berat (OR = 0,97; 95% CI: 0,77, 1,22; $p=0,77$).²⁸
Brenner et al. (2020) ²⁹	Cohort	- N = 9548 - Usia 50-75 tahun yang melakukan pemeriksaan kesehatan ke dokter di Saarland, Jerman.	- Mortalitas akibat penyakit pernapasan secara statistik disebabkan oleh insufisiensi atau defisiensi vitamin D 41% (95% interval kepercayaan: 20-58%). - Defisiensi vitamin D bertanggung jawab untuk sebagian besar kematian akibat penyakit pernapasan pada lansia - Suplementasi vitamin D3 dapat membantu dimasa pandemi COVID-19, khususnya di kalangan perempuan
Rastogi et al. (2020) ³⁰	Eksperimental	- Intervensi = 16 orang, Kontrol = 24 orang - Individu yang terkonfirmasi SARS-CoV-2 tanpa gejala atau bergejala ringan dengan defisiensi vitamin D (25(OH)D<20 ng/mL).	10 dari 16 pasien dapat mencapai 25(OH)D>50 ng/ml pada hari ke-7 dan dua orang lagi pada hari ke-14 ($p<0,001$) pada masing-masing kelompok intervensi dan kontrol. 10 (62,5%) peserta dalam kelompok intervensi dan 5 (20,8%) peserta dalam kelompok kontrol ($p<0,018$) menjadi SARS-CoV-2 negatif. - Tingkat fibrinogen menurun secara signifikan dengan suplementasi cholecalciferol (perbedaan antar kelompok 0,70 ng/ml; $p=0,007$) tidak seperti biomarker inflamasi lainnya.
Kaufman et al. (2020) ³¹	Cohort retrospektif	- N = 191.779 - Usia ≥ 18 tahun, terkonfirmasi SARS-CoV-2, yang kemudian dilakukan pengukuran kadar 25(OH)D dalam darah	- Tingkat positivitas SARS-CoV-2 lebih tinggi pada 39.190 pasien dengan nilai 25(OH)D (<20 ng/mL) (12,5%, 95% CI 12,2-12,8%) dibandingkan dengan 27.870 pasien dengan nilai 25(OH)D (30-34 ng/mL) (8,1%, 95% CI 7,8-8,4%) dan 12.321 pasien dengan nilai 25(OH)D 55 ng/mL (5,9%, 95% CI 5,5-6,4%). - Hubungan antara rendahnya tingkat positifitas SARS-CoV-2 dengan kadar 25(OH)D yang lebih tinggi tetap signifikan pada model logistik multivariabel yang disesuaikan untuk semua faktor demografi ($p<0,001$). - Positivitas SARS-CoV-2 berhubungan kuat dan berbanding terbalik dengan kadar 25(OH)D dalam darah, dan tidak terpengaruh terhadap ras/etnis, jenis kelamin, dan rentang usia.
Annweiler et al. (2022) ³²	Multicenter, open-label, Randomized controlled superiority trial	- N=254 - Pasien usia diatas 65 tahun, positif COVID-19 dibawah 3 hari, dan memiliki setidaknya 1 faktor resiko berbahaya (antara usia >75 tahun, SpO2 $<94\%$ atau PaO2/FiO2 <300 mmHg	Dalam uji coba terkontrol secara acak (RCT), kami mengamati bahwa pemberian awal dosis tinggi versus vitamin D3 dosis standar untuk pasien lanjut usia yang berisiko dengan COVID-19 memperbaiki tingkat kematian keseluruhan pada hari ke-14. Efeknya tidak lagi diamati setelah 28 hari.

Pembahasan

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan yang cukup sering terjadi pada masyarakat global di seluruh rentang usia. Hal

ini membuat perhatian penting karena vitamin D mempunyai efek yang positif terhadap sistem kekebalan dan imun tubuh.⁷ Vitamin D sangat berpengaruh terhadap beberapa jalur imun, salah satunya dengan efek yang membuat peningkatan pada pertahanan mukosa dan meredam inflamasi berlebihan pada waktu yang bersamaan.¹⁴

Daneshkhah et al. (2020) mengatakan jika suplementasi vitamin D dapat menurunkan tingkat risiko terjadinya influenza.⁷ Studi ini menciptakan hasil yang positif dikarenakan hasil ini didukung dengan data di mana wabah COVID-19 mulai meluas pada waktu musim dingin, waktu di mana kadar konsentrasi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) sedang rendah atau mengalami penurunan. Insiden ini terjadi pada kasus COVID-19 di bumi bagian selatan, di mana pada waktu itu sedang berada pada akhir musim panas yang kondisinya jauh lebih rendah. Vitamin D adalah secosteroid yang disusun di dalam kulit dengan menggunakan proses fotosintesis dengan bantuan sinar matahari. Struktur dari vitamin D diturunkan oleh senyawa steroid yang mempunyai empat cincin senyawa *cyclopentano-perhydrophenanthrene* yaitu cincin A,B,C, dan D. Vitamin D secara biologi memiliki sifat yang *inert* dan melakukan sebanyak dua kali proses hidroksilasi berturut-turut di dalam hati dan juga di dalam ginjal sehingga membentuk metabolit yang aktif yakni [1.25(OH)2D3].¹⁶

Proses inflamasi terjadi karena bioaktivitas IL-6 dan produksi badai sitokin berperan dalam komplikasi COVID-19 yang memengaruhi A-CMR di seluruh negara lain. Data klinis tentang kadar sitokin pada pasien COVID-19 menunjukkan kemungkinan peran sistem kekebalan bawaan dan adaptif yang menyebabkan lebih banyak lansia yang dirawat di rumah sakit terutama di ICU. Pasien COVID-19 dengan gejala berat menunjukkan peningkatan sitokin inflamasi seperti interleukin (IL)-2R, IL-6, faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF), protein kemotaktik makrofag-1 (MCP1), protein inflamasi makrofag (MIP)1A, faktor nekrosis tumor (TNF) α dan senyawa anti-inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP).¹⁸

Badai sitokin yang biasa terjadi pada pasien penderita COVID-19 merupakan proses yang dapat menyebabkan perburukan meningkat pada pasien COVID-19. Menurut teori yang ada, vitamin D memiliki peran yang penting dalam proses penghambatan pada badai

sitokin. Hal ini dikarenakan vitamin D adalah suatu imuno-modulator, yakni vitamin D memiliki efek immunosupresif dan imunostimulan pada suatu keadaan tertentu. Vitamin D dapat menghambat proses pelepasan sitokin proinflamasi dari sel Th1, contohnya seperti TNF- α dan interferon- γ . Tidak hanya itu, vitamin D dapat menghambat kerja produksi interleukin 12, yakni suatu sitokin inflamasi yang bertujuan untuk memproliferasi sel limfosit. Vitamin D juga dapat membuat penghambatan Th17 yang berhubungan dengan proinflamasi serta bertujuan untuk menghambat proses dari aktivasi sel limfosit B dan juga proses sintesis immunoglobulin. Setelah itu, Vitamin D akan meningkatkan produksi dari sel-sel T regulator yang berfungsi sebagai sekresi dari sitokin anti inflamasi IL-10 dan melakukan peningkatan proses produksi Th2 apabila dibandingkan dengan Th1. Selain itu, kalsitriol adalah suatu bentuk aktif dari vitamin D yang dapat membentuk efek yang menguntungkan pada sistem imun adaptif. Kalsitriol mengaktifkan limfosit T regulator dan memberikan penekanan terhadap pelepasan sitokin dari sel Th1 dan sel Th2. Sehingga dari hal ini, membuat vitamin D dapat menurunkan kerusakan pada organ yang menjadi target akibat dari badai sitokin yang telah terjadi, sehingga diharapkan bahwa gejala klinis yang mungkin terjadi dapat menjadi lebih ringan pada pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan kadar vitamin D yang normal.⁷

Komplikasi yang terkait dengan badai sitokin termasuk Sindrom Gangguan Pernafasan Akut (ARDS), eksaserbasi efek pneumonia, gagal ginjal akut, gagal jantung akut, dan rhabdomyolysis yang dapat berakibat fatal. Pasien lansia dengan kelainan bawaan sistem kekebalan mungkin mengalami peningkatan *viral load* diikuti oleh aktivasi berlebihan sistem imun adaptif mereka melalui diferensiasi sel T CD8⁺ menjadi Limfosit T sitotoksik (CTLs) berpotensi menghasilkan badai sitokin. Dapat menjadi perhatian adalah bahwa interval waktu untuk terbentuknya kekebalan adaptif kira-kira 7 hari sejak timbulnya gejala, sesuai dengan perjalanan waktu kematian COVID-19.⁷

Hal ini menjelaskan dampak pemberian ibuprofen dalam perawatan pasien COVID-19 dengan gejala berat. Terjadinya penekanan kekebalan bawaan dapat menyebabkan viral load yang lebih tinggi dan karena aktivasi berlebihan dari sistem kekebalan adaptif yang

sekali lagi dapat menjadi fatal pada pasien lansia. Vitamin D dapat menekan produksi sitokin dan secara bersamaan meningkatkan kekebalan bawaan dan mengurangi aktivasi berlebihan dari sistem kekebalan adaptif sebagai respons terhadap *viral load*.⁷ Vitamin D dapat bertujuan untuk meningkatkan kemampuan fagositosis yang berasal dari makrofag dan juga dapat meningkatkan kemampuan dalam mendeteksi suatu patogen dengan cara *toll-like receptor*. Dalam proses ini dapat menciptakan penghubung antara sistem kekebalan atau imun tubuh bawaan dengan sistem imun adaptif sehingga dapat membuat aktivasi respon imun adaptif dengan cara menstimulasi produksi limfosit T dan juga limfosit B. Vitamin D juga mendukung sistem kekebalan atau imun tubuh bawaan dengan cara sekresi peptida antimikroba dengan contoh seperti *defensins* dan *cathelicidin*.²¹

Penelitian yang dilakukan oleh Rastogi et al. (2020), meskipun India adalah negara subtropis dengan sinar matahari yang cukup, kekurangan vitamin D lazim terjadi. Namun, masih ada beberapa hal mengenai suplementasi vitamin D yang perlu dibahas lebih lanjut. Kadar 25 (OH)D yang cukup untuk menghasilkan efek imunomodulator tidak diketahui. *Cutoff* yang digunakan pada penelitian ini 25(OH)D>50 ng/mL untuk menghasilkan efek imunomodulator, tidak seperti literatur lain yang menggunakan 30 ng/mL, ternyata dapat membuat subjek penelitian negatif SARS CoV-2.³⁰

Kondisi ini mirip dengan Indonesia yang memiliki iklim tropis namun masih banyak yang memiliki kadar vitamin D yang rendah, sehingga tetap dibutuhkan suplementasi vitamin D untuk mengurangi risiko akibat dari infeksi COVID-19. Dosis dari vitamin D yang dianjurkan adalah sebanyak 10.000 IU per hari dalam waktu beberapa minggu untuk agar dapat meningkatkan tingkat konsentrasi vitamin D di dalam tubuh secara cepat dan tepat, lalu dapat dilanjutkan dengan vitamin D dengan dosis 5.000 IU per hari. Target dari konsentrasi yang dimiliki oleh vitamin D adalah sebesar 40-60 ng/mL. Namun, pada pasien yang telah terinfeksi oleh COVID-19, dengan meningkatkan suplementasi dari vitamin D dengan dosis yang lebih tinggi mungkin dapat bermanfaat.²⁴

Simpulan

Kadar Vitamin D yang cukup dapat mengurangi risiko terinfeksi COVID-19, derajat keparahan, dan mortalitas akibat COVID-19 serta komplikasi yang dikaitkan dengan badai sitokin. Penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar masih diperlukan untuk membuktikan bahwa peranan vitamin D dalam pertahanan tubuh terkait infeksi COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-513.
2. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, Walker M, et al. Diet, environmental factors, and lifestyle underlie the high prevalence of vitamin D deficiency in healthy adults in Scotland, and supplementation reduces the proportion that are severely deficient. *J Nutr*. 2011;141(8):1535-42.
3. McLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76: 1536-8.
4. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH et al. Effects of a 2 -week 5000IU versus 1000IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *Nutrients*, 2021;13:2170.
5. Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2020.
6. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020;12(4):988
7. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm of COVID-19 patients and associated mortality. *MedRxiv*, 2020.
8. Gombart AF, Piere A, Maggini A. A review of micronutrients and immune system: working in harmony to reduce

- the risk of infection. *Nutrients*, 2020;12:236.
9. Pike JW, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin*. 2017;46:815–843.
 10. Kast JJ, McFarlane AJ, Globinska A, Sokolowska M, Wawrzyniak P, Sanak M, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin Exp Immunol*. 2017;190:351–359.
 11. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40:225–235.
 12. Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*, 2015;7:8251–8260.
 13. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*, 2015;7:4240–4270.
 14. Marik P, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from Sars-CoV-2 infection. *Med Drug Discov*. 2020;6:100041.
 15. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus–COVID-19: what we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020;7:432–438.
 16. Rimahardika R, Subagio HW, Wijayanti H. Asupan vitamin D dan paparan sinar matahari pada orang yang bekerja di dalam ruangan dan di luar ruangan. *Journal of Nutrition College*. 2017;6(4):333–42.
 17. Sahebnaasagh A, Saghafi F, Avan R, Khoshi A, Khataminia M, Safdari M, et al. The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020;887:173530.
 18. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 ;71(15):762–8.
 19. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflammation-aging.” *Inflamm Res*. 2020; 69(9):825–39.
 20. Sumarmi S. Kerja harmoni zat gizi dalam meningkatkan imunitas tubuh terhadap Covid-19. *Amerta Nutrition*, 2020;4(3):250–256.
 21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020;181:271–280.
 22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 2020;395(10229):1033–1034.
 23. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection progression and severity. *J of Infection and Public Health*, 2020;13:1373–80.
 24. Berhandus C, Ongkowijaya JA, Pandelaki K. Hubungan kadar vitamin D dan kadar C-reactive protein dengan klinis pasien corona virus disease 2019. *E-clinic*. 2021;9(2):370–8.
 25. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP. Effect of single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patient with moderate to severe COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1053–1060.
 26. 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. *Endocrine Practice*, 2021;27:1242–51.
 27. Laporte GB, Nakanishi T, Mooser V. Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 host genetics initiative: a mendelian randomization study. *Plos Med*. 2021;18(6):1–14.
 28. Mahdavi AM. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: implication for potential treatment for COVID-19. *Ref Med Virol*. 2020:1–6
 29. Brenner H, Hollesczek B. Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory disease in cohort of older adult: potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19. *Nutrient*. 2020;12:2488.

30. Rastogi A, Bhansali A, Khare N. Short term high dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo controlled study. *Post Grand Med J Epub*. 2020:1-4.
31. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH. SARS Cov-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxy vitamin D level. *Plos One*, 2020;15(9):1-10.
32. Annweiler C, Beaudrenon M, Gautier J, Gonsard J, Bouchard S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19(COVID-TRIAL): a multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med*. 2022;19(5): e1003999.