



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

PERAN EFEK IMUNOMODULASI VITAMIN D PADA TATALAKSANA COVID-19

Kadek Anggiswari Pradnya Angela ^{1*}, I Nyoman Sutarka ²

¹ Dokter Magang di KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUD Tabanan
² KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUD Tabanan

*Korespondensi:
anggiswaripradnya@yahoo.com

Abstrak

Infeksi COVID-19 ditandai dengan masuknya virus SARS-CoV-2 yang berikatan dengan reseptor ACE-2. Selama proses ini, virus akan menghindari sistem imun tubuh, kemudian diikuti oleh badai sitokin pada beberapa pasien. Selain berperan untuk homeostasis kalsium dan metabolisme tulang, vitamin D juga berperan pada pengurangan proses inflammasi dan imunoregulasi yang dikenal sebagai efek imunomodulasi. Vitamin D berperan melawan patogen pada imunitas adaptif dan bawaan. Vitamin D memodulasi respon sel T-helper (Th) untuk menginduksi perpindahan respon dari Th1 ke Th2, meningkatkan perkembangan sel T regulatori (Treg) dan menyeimbangkan respon sel T-helper untuk melawan patogen dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi. Vitamin D dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12, dan IFN- γ , disebabkan oleh terhambatnya aktivasi faktor nuklear κ B (NF- κ B). Vitamin D juga dapat menginduksi vasorelaksasi ACE2 yang merubah Angiotensin II menjadi Angiotensin VII yang bersifat vasodilator sehingga dapat mencegah terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Beberapa data penelitian menunjukkan adanya kekurangan vitamin D pada penderita terinfeksi COVID-19. Satu penelitian meta-analisis mencakup 360.972 penderita COVID-19 mendapatkan defisiensi vitamin D 37,7% dan insufisiensi vitamin D 32,2%. Defisiensi vitamin D ini berkaitan dengan tingkat keparahan dan kematian penderita COVID-19. Data dari 42 penderita dengan gagal napas akut karena infeksi COVID-19 di Bari Italia menunjukkan penderita dengan kadar vitamin D < 10 ng/ml angka kematiannya 50% setelah 10 hari perawatan. Pemeriksaan kadar vitamin D sangat dianjurkan pada penderita COVID-19. Suplementasi Vitamin D dianjurkan menggunakan vitamin D3 dengan dosis pemberian 4000 IU/hari selama 7 hari selanjutnya dosis pemeliharaan 800-1000 IU/hari pada penderita dengan kekurangan vitamin D.

Kata Kunci: COVID-19, Vitamin D, Efek Imunomodulasi

PENDAHULUAN

Sejak *World Health Organization* (WHO) menetapkan infeksi SARS-CoV-2 atau COVID-19 sebagai pandemi global pada Maret 2020, sampai saat ini COVID-19 telah menyebar hampir di seluruh dunia. Data WHO per 28 Maret 2022 menunjukkan jumlah kasus kumulatif terkonfirmasi COVID-19 di seluruh dunia adalah sebanyak 480.170.572 orang dengan jumlah kematian kumulatif mencapai 6.124.396 orang atau *case fatality rate* 1.27%.¹ *Case fatality rate* ini bervariasi antar negara, dimana negara-negara dengan fasilitas dan sistem pelayanan kesehatan yang baik umumnya

case fatality rate-nya rendah. Mortalitas yang tinggi umumnya didapatkan pada penderita dengan penyakit kronik seperti pada diabetes mellitus dan gangguan kardiovaskuler.² Ekspresi *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE-2) di beberapa sel epitel khususnya pada sel alveolar, dapat mempengaruhi progresivitas dan keparahan COVID-19.³ Untuk memasuki sel, virus SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor fungsionalnya yaitu reseptor ACE-2. Reseptor ACE-2 banyak ditemukan pada paru-paru, hepar, ileum, ginjal, dan vesika urinaria.⁴ Selama proses infeksi SARS-CoV-2 ini, virus akan menghindari sistem imun tubuh yang kemudian diikuti oleh badai sitokin pada beberapa pasien.



Tingkat keparahan kasus COVID-19 berbeda-beda tiap orang, dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti usia, jenis kelamin, etnis, serta komorbiditas. Walaupun sudah banyak tatalaksana yang direkomendasikan, sampai saat ini obat antiviral yang spesifik untuk COVID-19 belum ditemukan. Terapi penderita COVID-19 lebih ditujukan pada terapi simptomatik mengatasi gejala yang ada, terapi pencegahan infeksi dan terapi suportif untuk meningkatkan imunitas penderita. Rekomendasi tatalaksana COVID-19 yang dikemukakan oleh *the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)* adalah mencegah malnutrisi dengan menyediakan makronutrisi dalam jumlah yang cukup. Suplementasi vitamin dan mineral yang cukup diperlukan untuk mencegah terjadinya infeksi virus.⁵ Vitamin D adalah salah satu modulator respon imun.⁶ Sebuah studi kasus yang dilakukan pada pasien COVID-19 di Korea mendapatkan sebanyak 76 % pasien mengalami defisiensi vitamin D dan selenium yang signifikan pada pasien dengan atau tanpa pneumonia. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan terdapat hubungan antara suplementasi vitamin D dan derajat keparahan COVID-19. Meltzer dkk pada Isia tahun 2020, menyatakan bahwa pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 kemungkinan besar mengalami defisiensi vitamin D.⁷

Metabolisme Vitamin D

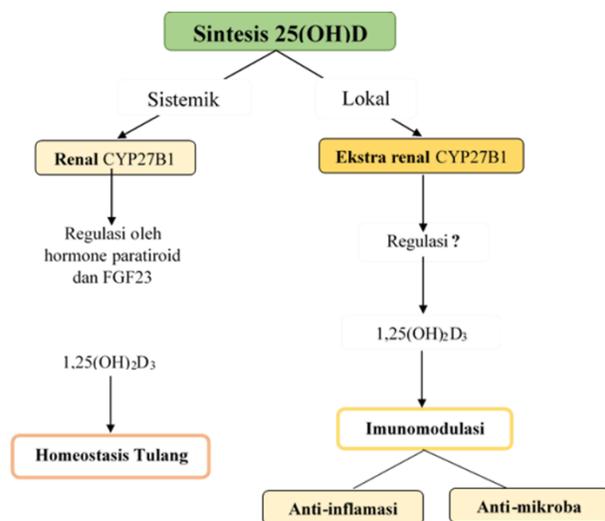
Vitamin D terutama berperan untuk homeostasis kalsium dan metabolisme tulang, serta berperan juga pada pengurangan proses inflamasi dan imunoregulasi.^{4,6} Sumber utama vitamin D didapatkan dari sintesis dermal dan sebagian kecil didapatkan dari sumber makanan.⁴ Aktivasi vitamin D di kulit dipengaruhi oleh paparan sinar ultraviolet (UV), usia, polimorfisme 7-dehidrokolesterol reduktase (DHCR7), etnis, polimorfisme CYP2R1, vitamin D-binding protein (DBP), reseptor vitamin D (VDR), komposisi tubuh, dan diet.⁸ Paparan sinar matahari akan menyebabkan konversi 7-dihidro kolesterol menjadi previtamin D3/kolekalsiferol oleh radiasi sinar ultraviolet B (UVB) pada stratum basal dan stratum spinosum epidermis.^{6,8,9} Previtamin D3 distabilisasi dengan isomerase spontan dan dikeluarkan dari sel di dermis/epidermis sebelum diedarkan secara sistemik.⁶ Namun, paparan sinar UV yang berlebihan dapat menyebabkan penuaan kulit dan

perkembangan sel kanker kulit. Vitamin D juga bisa didapatkan dari sumber makanan seperti ikan yang berlemak dan kuning telur, dalam bentuk vitamin D2 (ergokalsiferol) atau D3 (kolekalsiferol).⁶ Ergokalsiferol lebih banyak didapatkan dari sumber nabati sedangkan kolekalsiferol lebih banyak didapatkan dari sumber hewani.⁸ Kebutuhan vitamin D harian sering tidak terpenuhi hanya dari paparan sinar matahari dan sumber makanan saja. Oleh karena kebutuhan vitamin D sulit dipenuhi dari sumber makanan dan paparan sinar matahari yang kurang, *Public Health England* pada tahun 2016 merekomendasikan suplementasi harian vitamin D sebesar 10 µg untuk mencegah defisiensi vitamin D.⁹

Senyawa vitamin D inaktif perlu menjalani dua tahap hidroksilasi oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Awalnya vitamin D akan disalurkan ke hati oleh DBP dan akan mengalami hidroksilasi pertama oleh hidroksilase sitokrom P450 vitamin D (CYP2R1, CYP2D11, dan CYP2D25) dan akhirnya membentuk kalsidiol (25(OH)D). Senyawa tersebut digunakan sebagai biomarker kadar vitamin D dalam tubuh. Tahap hidroksilasi kedua adalah kalsidiol masuk ke dalam ginjal dan terjadi hidroksilasi C-1 oleh renal 1 α -hidroksilase (CYP27B1) yang diregulasi oleh hormone paratiroid (PTH).⁸ Hidroksilase di renal akan menghasilkan bentuk aktif vitamin D yaitu kalsitriol atau 1 α ,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D₃).^{4,6,8} Setelah selesai berfungsi, 1 α ,25(OH)₂ vitamin D dikatabolisme oleh 24-hidroksilase (24(OH)ase) menjadi metabolit inaktif yang kemudian diekskresi melalui empedu dan urin.⁸

Kalsitriol memiliki beberapa fungsi yaitu meregulasi respon imun bawaan dan adaptif, seperti memodulasi ekspresi sitokin dan kemokin serta menurunkan produksi IL-12 di sel dendritik dan produksi IL-2 dan IFN γ oleh sel T CD4⁺.⁶ Pada homeostasis tulang, vitamin D berikatan pada VDR untuk membentuk elemen respon vitamin D (VDRE) yang meregulasi ekspresi gen *downstream* vitamin D. Hormon paratiroid (PTH) adalah hormon utama yang meregulasi kadar vitamin D melalui regulasi CYP27B1 renal. Sintesis 1,25(OH)₂D₃ ekstrarenal penting untuk fungsi imunomodulasi vitamin D pada jaringan lokal.⁴ Regulasi vitamin D ekstra renal disebut juga sebagai efek non-kalsemik vitamin D. Efek non-kalsemik ini meliputi antiproliferatif, *pro-differentiating*, induksi

apoptosis sel kanker, peningkatan produksi insulin, menghambat oksigen reaktif, meregulasi efek renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), serta efek modulasi imun. Efek non-kalsemik ini dikenal juga sebagai *pleiotropic effect*. Tidak seperti efek sistemik vitamin D yang diregulasi oleh PTH dan FGF23, efek lokal vitamin D belum jelas yang mengaturnya. Efek lokal vitamin D atau efek pleiotrofik diperkirakan diregulasi oleh berbagai jenis sitokin.⁸ Mekanisme regulasi sintesis vitamin D secara sistemik dan lokal tampak pada gambar 1.



Gambar 1. Skema sintesis vitamin D pada renal dan ekstrasrenal (Dikutip dari Xu Y, 2020 dengan modifikasi).

Efek Imunomodulasi Vitamin D

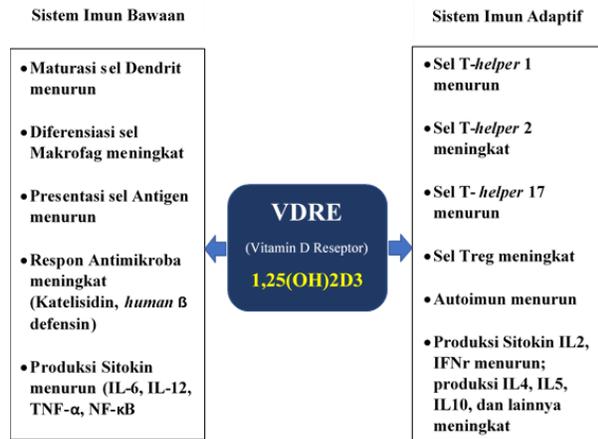
Vitamin D berperan melawan patogen pada imunitas adaptif dan bawaan. Peningkatan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ akan menyebabkan respon inflamasi berkurang sekaligus menjaga fungsi antivirus. Vitamin D berperan mengurangi risiko infeksi virus, seperti *common cold*, melalui tiga *pathway*, yaitu memperbanyak *barrier* fisik, meningkatkan imunitas natural sel (bawaan), dan memperkuat imunitas adaptif.¹⁰ Vitamin D memiliki beberapa efek imunomodulasi, salah satunya adalah meningkatkan imunitas tubuh dengan meregulasi produksi protein untuk *tight junction*, *adherens junction*, dan *gap junction*. Vitamin D membantu mempertahankan *tight junction*, *adherens junction*, dan *gap junction*, yang dapat terganggu integritasnya bila terinfeksi mikroorganisme seperti virus, sehingga vitamin D

dapat menurunkan risiko infeksi virus.^{5,11} Vitamin D berperan pada imunitas bawaan dengan menjaga integritas *tight junction* dan *barrier* paru-paru, sebagai imunoregulator, dan memodulasi *Renin Angiotensin System* (RAS). Fungsi-fungsi tersebut berhubungan dengan terjadinya pneumonia akut dan hiperinflamasi pada pasien COVID-19.⁷

Vitamin D memodulasi ekspresi gen dengan mengaktifkan VDR pada sel target, termasuk sel imun, serta dengan mempromosikan ekspresi peptida antimikroba.⁷ Peptida antimikroba seperti katelisin dan β -defensin memiliki peran antimikroba terhadap berbagai mikroorganisme termasuk bakteri, jamur, dan virus.⁵ Salah satu contoh katelisin yang terbentuk adalah LL37, yaitu peptida antimikroba yang menginduksi oksigen reaktif dan penghambatan sintesis fosfolipid.⁴ Pada infeksi virus *respiratory syncytial* (RSV), katelisin memiliki efek antivirus dengan menurunkan partikel virus yang diproduksi oleh RSV di sel epitel, sehingga menurunkan kematian sel pada sel epitel HEP-2. Selain katelisin, β -defensin 2 menunjukkan aktivitas antivirus dengan mengganggu kestabilan *envelope* virus pada RSV yang menyebabkan infeksi pada sel epitel pulmo.⁵ Suplementasi vitamin D akan secara signifikan meningkatkan kadar katelisin yang berfungsi menghantarkan neutrofil, monosit dan sel T ke jaringan yang terinfeksi, menekan aktivitas patogen, serta mempromosikan klirens patogen respirasi dengan merangsang apoptosis sel epitel yang terinfeksi.⁴

Vitamin D juga memodulasi respon sel T-helper (Th) untuk menginduksi perpindahan/ *shift* respon dari Th1 ke Th2.⁵ Vitamin D berperan meningkatkan perkembangan sel T regulatori (Treg) dan menyeimbangkan respon sel T-helper (Th, CD4^+) untuk melawan patogen dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi.^{4,6} Terjadinya badai sitokin dapat dicegah pada suplementasi vitamin D dengan menghambat aktivasi faktor nuklear κB (NF- κB). (Bae, 2020) Aktivasi sel *natural killer* (NK), sel efektor imun bawaan, berkontribusi pada resolusi infeksi SARS-CoV-2 serta badai sitokin pada sindrom gagal nafas akut /ARDS.⁶ Beberapa penelitian sedang dilakukan untuk meneliti lebih lanjut mengenai peran fungsi antimikroba dan imunomodulasi vitamin D untuk pencegahan dan tatalaksana infeksi pulmoner, yang nantinya diharapkan dapat berfungsi untuk

mencegah infeksi SARS-CoV-2.⁴ Skema fungsi imunomodulasi vitamin D pada sistem imun bawaan dan adaptif terlihat pada gambar 2.



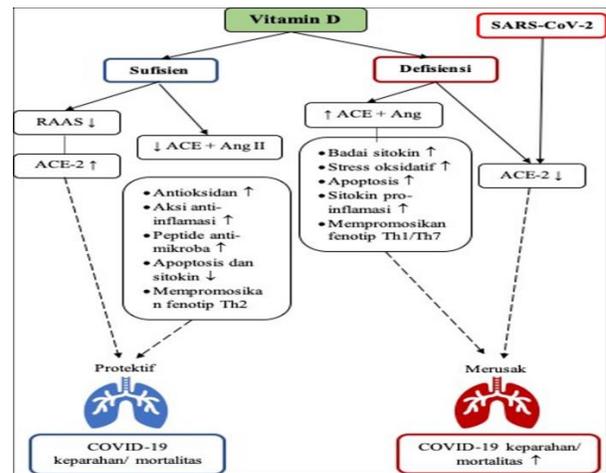
Gambar 2. Skema fungsi imunomodulasi vitamin D pada sistem imun bawaan dan adaptif (Dikutip dari Xu Y, 2020 dengan modifikasi)

Efek Imunomodulasi Vitamin D pada COVID-19

Sel epitel pulmo mengekspresikan 1α -hidroksilase yang mengubah 25-hidroksivitamin D₃ menjadi bentuk aktif vitamin D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Vitamin D yang aktif akan meningkatkan ekspresi gen vitamin D-regulated, seperti katelisin dan ko-reseptor CD14 pada sel epitel trakeobronkial. RNA *double-stranded* yang diproduksi oleh kebanyakan virus, dapat meningkatkan ekspresi 1α -hidroksilase, menyebabkan peningkatan produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan ekspresi katelisin pada sel epitel trakeobronkial. Oleh karena itu, vitamin D yang adekuat memungkinkan pencegahan invasi virus corona dengan meningkatkan imunitas dan meningkatkan produksi peptide antimikroba pada epitelium pulmo.⁵

Virus SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE2 untuk memasuki sel, dimana ikatan antara spike protein S1 virus dan ACE2 menyebabkan virus dan enzyme dipindahkan ke dalam sel melalui endositosis.⁹ Hal tersebut menyebabkan ekspresi ACE2 menurun sehingga terjadi akumulasi toksik Angiotensin II yang dapat menyebabkan terjadinya ARDS. (Jovic, 2020; Ghelani, 2021) Vitamin D dapat menginduksi vasorelaksan ACE2 yang dapat merubah

Angiotensin II menjadi Angiotensin VII yang bersifat vasodilator sehingga dapat mencegah terjadinya *acute lung injury* (ALI) dan ARDS. Hal ini terjadi karena efek vitamin D yang dapat memodulasi sistem imun bawaan dan adaptif sehingga kemampuan antioksidan, antiinflamasi, antimikroba dari sistem imun akan meningkat. Terdapat penelitian yang menyatakan bahwa perbedaan ekspresi ACE2 yang berbeda pada wanita dan pria, menunjukkan respon imun lebih efektif dan diperkuat pada wanita dibanding pria. Konsentrasi ACE2 lebih tinggi pada pria dibanding wanita, karena kemungkinan pengaruh kurangnya hormon estrogen. Ekspresi ACE2 yang tinggi dan tidak adanya efek kardioprotektif oleh estrogen pada pria menyebabkan keparahan gejala COVID-19 yang dialami meningkat. Pada wanita, vitamin D dan estrogen bekerja secara sinergis menghasilkan efek protektif pada sel T CD4⁺ untuk mencegah respon autoimun. (Ghelani, 2021). Mekanisme efek protektif vitamin D terhadap paru-paru pada infeksi COVID-19 tampak pada gambar 3.

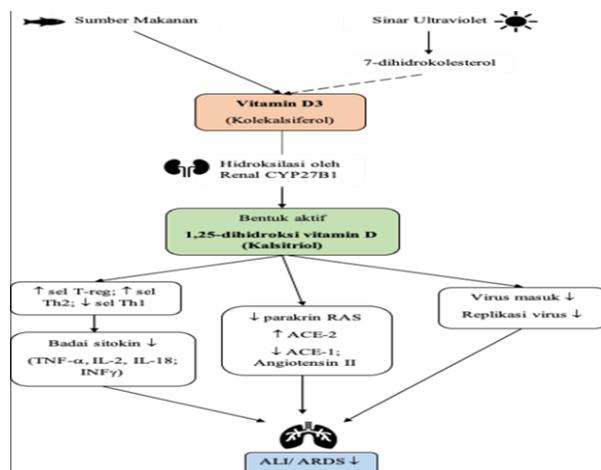


Gambar 3. Potensi mekanisme protektif vitamin D terhadap COVID-19 dan Acute Lung Injury. (Dikutip dari Ghelani G, 2021 dengan modifikasi)

Pada penelitian terhadap hewan percobaan, pemberian kalsitriol efektif dalam menurunkan kerusakan akut paru-paru yang disebabkan oleh lipopolisakarida, dengan memodulasi RAS. Defisiensi vitamin D kronis dapat menyebabkan kerusakan pada struktur paru, menghambat perkembangan paru, dan menyebabkan fibrosis paru dengan mengaktifkan RAS. Oleh karena virus SARS-CoV-2 memerlukan ACE2, bagian dari RAS,



sebagai reseptornya, maka vitamin D berperan penting pada RAS untuk memberikan efek protektif pada paru.⁷ Vitamin D dapat mencegah kejadian badai sitokin dengan mempengaruhi interferon γ dan *tumor necrosis factor α* (TNF α), dan meregulasi imunitas adaptif melalui penghambatan respon sel T-helper tipe I dan menstimulasi induksi sel T.¹⁰ Pasien COVID-19 yang bergejala berat memiliki konsentrasi sitokin pro-inflammasi yang tinggi, seperti IL-6 dibandingkan dengan pasien bergejala sedang. Peningkatan kadar IL-6 pada pasien COVID-19 berkaitan dengan ditemukannya asam nukleat SARS-CoV-2 di serum. Vitamin D dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflammasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12, dan IFN- γ . Efek anti inflammasi tersebut disebabkan oleh terhambatnya aktivasi faktor nuclear κ B (NF- κ B). Reseptor vitamin D berinteraksi dengan penghambat κ B kinase β (I κ B) untuk menghambat aktivasi NF- κ B, dan vitamin D meningkatkan interaksi tersebut.⁵ Mekanisme vitamin D mengurangi risiko terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) pada infeksi COVID-19 tampak pada gambar 4.



Gambar 4. Mekanisme aksi vitamin D pada infeksi COVID-19.

(Dikutip dari Jovic TH, 2020 dengan modifikasi)

Vitamin D dan Tata Laksana Infeksi Covid-19

Vitamin D memiliki efek protektif pada berbagai jenis penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, kanker, infeksi respirasi, hipertensi, dan diabetes, sehingga para ahli menyarankan

suplementasi vitamin D agar tercapai kadar 25(OH)D diatas 50 ng/ml untuk membantu mengurangi insiden dan gejala infeksi virus, termasuk infeksi COVID-19. (Kumar, 2020) Kadar normal vitamin D pada manusia adalah sebesar 30-100 ng/ml. (Kumar, 2020) Defisiensi vitamin D terjadi apabila kadar serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) \leq 20ng/ml, sedangkan insufisiensi vitamin D bila kadar serum 25(OH)D sebesar 21-29 ng/ml. Beberapa data penelitian menunjukkan adanya kekurangan vitamin D pada penderita terinfeksi COVID-19. Studi kasus oleh Pinzon dkk pada tahun 2020 yang dilakukan pada 10 pasien penderita COVID-19 di Indonesia, didapatkan 9 pasien dengan defisiensi vitamin D dan 1 pasien dengan kadar vitamin D yang kurang cukup.⁵ Sedangkan Im JH, dkk pada penelitian terhadap 50 penderita COVID-19, 76% didapatkan dengan defisiensi vitamin D dimana 24% diantaranya defisiensi berat dengan kadar \leq 10 ng/ml.¹² Penelitian meta-analisis oleh Ghasemian R dkk, terhadap 11 studi yang mencakup 360.972 penderita COVID-19 didapatkan defisiensi vitamin D sebesar 37.7% dan insufisiensi vitamin D sebesar 32.2%.¹³

Defisiensi vitamin D berkaitan dengan tingkat keparahan dan kematian penderita Covid-19. Analisis dari 6 studi mencakup 1368 penderita COVID-19 mendapatkan nilai rata-rata kadar vitamin D 21.9 nmol/L atau 8.77 ng/ml dimana penderita dengan prognosis buruk secara bermakna kadar vitamin D-nya lebih rendah dibandingkan penderita dengan prognosis baik.¹⁴ Data dari 42 penderita dengan gagal napas akut karena infeksi COVID-19 yang dirawat di *Respiratory Intermediate Care Unit* Poliklinik Bari Italia selama periode 11-30 april 2020 menunjukkan 81% diantaranya dengan kadar vitamin D < 30 ng/ml dimana penderita dengan kadar vitamin D < 10 ng/ml angka kematiannya mencapai 50% setelah 10 hari perawatan.¹⁵ Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan hospitalisasi dalam 24 jam dan perawatan di ICU (*Intensive Care Unit*) selama hospitalisasi pada pasien COVID-19. Dengan demikian vitamin D diperlukan sebagai terapi tambahan pada pasien COVID-19.⁵ Walaupun telah banyak penelitian yang dilakukan



yang mempelajari hubungan kadar vitamin D dan infeksi COVID-19, hubungan tersebut belum dapat dipastikan karena rendahnya kadar vitamin D dapat juga terjadi akibat terinfeksi COVID-19. Dengan demikian perlu dilakukan penelitian prospektif dalam skala besar yang memeriksa kadar vitamin D sebelum dan setelah terkonfirmasi positif COVID-19. Selain itu, masih belum terdapat kejelasan apakah perbaikan kondisi defisiensi vitamin D dapat mengurangi onset infeksi COVID-19 atau mencegah perburukannya. (Isaia, 2020) Meskipun begitu, beberapa penelitian menekankan penggunaan vitamin D sebagai profilaksis dalam penanganan COVID-19.⁸ Peningkatan kadar serum 25(OH)D akan memperbaiki gejala klinis pasien COVID-19.⁸

Pedoman internasional umumnya merekomendasikan suplemen harian vitamin D 400 IU-2000 IU untuk populasi umum. Sedangkan pada orang dewasa dengan defisiensi vitamin D direkomendasikan dosis harian vitamin D 6000 IU selama 3 bulan dengan dosis pemeliharaan 1500-2000 IU perhari setelah mencapai kadar vitamin D 30 ng/ml.¹⁶ Suplemen bisa diberikan dengan vitamin D2 (ergocalciferol) atau vitamin D3 (Cholecalciferol) namun data-data klinis menunjukkan pemberian vitamin D3 lebih efektif dibandingkan vitamin D2 untuk mempertahankan kadar vitamin D yang optimal. Rekomendasi lain menganjurkan pemberian dosis tinggi vitamin D 4000 IU/ hari selama 7 hari selanjutnya diturunkan 800 – 1000 IU/hari sebagai dosis pemeliharaan pada penderita dengan defisiensi vitamin D.¹⁷ Pada penderita dengan COVID-19 perlu diperiksa kadar vitamin D untuk memastikan adanya defisiensi vitamin D dan perlu diberikan dosis tinggi vitamin D untuk membantu pemulihannya.

KESIMPULAN

Insufisiensi atau defisiensi vitamin D berhubungan dengan tingkat keparahan dan peningkatan risiko kematian penderita COVID-19. Kadar vitamin D didapatkan lebih rendah pada penderita COVID-19 dengan prognosis buruk dibandingkan penderita

COVID-19 prognosis baik. Vitamin D membantu penyembuhan dan pemulihan penderita melalui tiga jalan. Vitamin D meningkatkan barrier fisik melawan infeksi virus Sar-Cov-2 dengan membantu mempertahankan integritas *tight junction*, *adherens junction*, dan *gap junction* protein sel tubuh. Vitamin D memodulasi sistem imun tubuh baik imunitas bawaan maupun imunitas adaptif. Imunitas seluler atau imunitas bawaan meningkat melalui penurunan produksi sitokine seperti interferon γ , TNF α , IL-2, IL-18 sehingga mengurangi risiko terjadinya badai sitokine. Penurunan sitokine proinflamasi ini terjadi karena reseptor vitamin D berikatan dengan penghambat kinase β sehingga aktifitas NF- κ B terganggu. Sedangkan imunitas adaptif dimodulasi melalui hambatan terhadap T helper tipe 1 dan rangsangan terhadap produksi T reg sel dan T helper 2 sehingga produksi sitokine proinflamasi berkurang. Vitamin D juga diperkirakan dapat menghambat replikasi virus SarCov-2 melalui hambatannya terhadap ikatan virus dengan reseptor fungsionalnya ACE-2. Sebagian besar penderita COVID-19 didapatkan dengan hipovitaminosis vitamin D dan pada penderita dengan defisiensi berat vitamin D risiko kematiannya lebih tinggi. Pemeriksaan kadar vitamin D sangat dianjurkan pada penderita COVID-19. Suplementasi Vitamin D lebih dianjurkan menggunakan vitamin D3 dengan dosis pemberian 4000 IU/hari selama 7 hari selanjutnya dosis pemeliharaan 800-1000 IU/hari pada penderita dengan kekurangan vitamin D.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. Expert Review of Clinical Pharmacology [Internet]. 2021;14(5):601–21. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
3. Farid N, Rola N, Koch EAT, Nakhoul N. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review. Irish Journal of Medical Science. 2021;190(4):1271–4.



4. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of Vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):1–12.
5. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020;25(22):1–12.
6. Ghelani D, Alesi S, Mousa A. Vitamin D and COVID-19: An overview of recent evidence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19).
7. Isaia G, Medico E. Associations between hypovitaminosis D and COVID-19: a narrative review. *Aging Clinical and Experimental Research* [Internet]. 2020;32(9):1879–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01650-9>
8. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. 2020;(January).
9. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could vitamins help in the fight against covid-19? *Nutrients*. 2020;12(9):1–30.
10. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. 2020;(January).
11. 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):1–19.
12. Im JH, Soo Y, Baek J, Chung M, Yoon H. Nutritional status of patients with COVID-19 Jae. 2020;(January).
13. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):1–16.
14. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(2):733–40.
15. Carpagnano GE, di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2021;44(4):765–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
16. Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutrition Reviews*. 2021;79(2):200–8.
17. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, et al. Vitamin D and COVID-19: Evidence and recommendations for supplementation. *Royal Society Open Science*. 2020;7(12).