

Tinjauan Pustaka

Efek Suplemen Vitamin D untuk Pencegahan COVID-19

Ghina Yulia¹, Wani Devita Gunardi^{1*}

Abstract

Vitamin D in the form of 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25D) has the function of modulating antigen presentation as well as T cell proliferation and phenotype, with the overall effect of suppressing inflammation and enhancing immune tolerance. Interventional and observational epidemiological studies provide evidence that vitamin D deficiency can increase the risk of respiratory infections such as COVID-19. COVID-19 is an infection with the SARS-CoV-2 virus that attacks the respiratory system, resulting in severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) symptoms that can cause death. Vitamin D can naturally be obtained from food or by sunbathing, but in an infected condition, a person needs additional vitamin D from supplements. Therefore, this Literature Review was compiled with the aim of knowing the effect of vitamin D supplements in preventing COVID-19 and knowing the effect of vitamin D supplements in reducing the severity of COVID-19 symptoms. The method used is an electronic database using NCBI and PubMed. The author uses the keywords supplement d3, COVID-19, prevention. The criteria for selecting journals are based on the publication year above January 1, 2020, experimental research design, there is a comparison of vitamin D administration with controls or placebo in COVID-19 patients, and the study has been completed. Based on the established criteria, 10 journals were obtained as the main reference. The results of the literature review show that vitamin D has an important role in the body's immunity and is useful for increasing serum vitamin D levels so as to prevent and accelerate the healing of COVID-19. The dose of vitamin D for the prevention of COVID-19 in the elderly is 50,000 IU/month while the therapeutic dose for reducing mild to moderate symptoms is 10,000 IU/day for a week and continued with 5000 IU/day until recovery. However, if the patient has severe symptoms, comorbid disease and vitamin D deficiency, administer 40,000 IU/day.

Keywords: COVID-19, immunity, SARS-CoV-2, Vitamin D

Vitamin D merupakan salah satu vitamin yang esensial bagi tubuh manusia selain bermanfaat untuk pertumbuhan tulang dan metabolisme mineral tulang, vitamin D juga berperan dalam memperkuat sistem imun tubuh.¹ Bentuk aktif vitamin D yaitu 1,25-dihydroxy vitamin D [1,25(OH)2D] atau calcitriol memiliki fungsi memodulasi presentasi antigen serta proliferasi dan fenotipe sel T, dengan efek menyeluruh untuk menekan inflamasi dan meningkatkan toleransi imun. Vitamin D dapat diperoleh secara alami dari sinar matahari atau ultraviolet B. Vitamin D juga dapat diperoleh dalam tumbuhan dan hewani tetapi jumlahnya sedikit.² National Institutes of Health (NIH) merekomendasikan vitamin D dengan jumlah 400-800 IU/hari.³ Kekurangan vitamin D masih

menjadi masalah kesehatan karena berpengaruh pada sistem imun. Studi epidemiologi intervensi dan observasional memberikan bukti bahwa kekurangan vitamin D dapat meningkatkan risiko infeksi saluran pernapasan seperti Covid-19 yang disebabkan oleh virus SARS-Cov-2.^{1,4-7} Studi di Iran menunjukkan penggunaan suplemen vitamin D pada pasien yang terinfeksi COVID-19 memiliki peran penting dalam regulasi kekebalan bawaan di saluran pernapasan atas. Vitamin D3 juga memiliki efek yang mendukung dan mengurangi risiko perburukan penyakit pada pasien COVID-19 yang di rawat inap dan rawat jalan pada Rumah Sakit Teheran, Iran.⁸

COVID-19 sampai saat ini masih menjadi perbincangan di masyarakat, tidak hanya di Indonesia tetapi di dunia. Kasus COVID-19 menjadi masalah karena tingginya angka kematian dan banyaknya orang yang terinfeksi. Berdasarkan data World

* Penulis Korespondensi : wani.gunardi@ukrida.ac.id

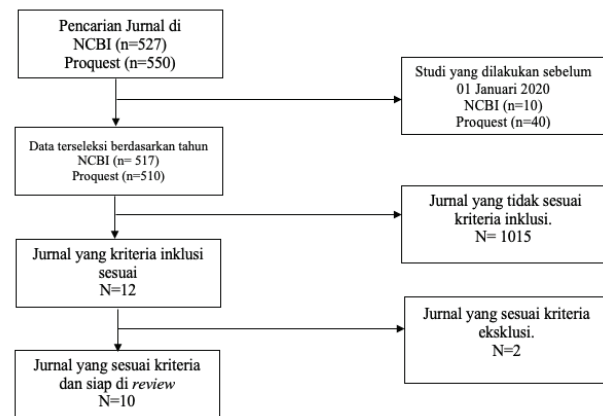
¹ Fakultas Kedokteran Universitas Krida Krida Wacana

Health Organization (WHO) pada 26 Juli 2021 didapatkan angka kematian mencapai 12.444 dan sebanyak 273,891 yang telah terinfeksi COVID-19.⁹ Oleh karena itu, saat ini diperlukan pencegahan dengan memperkuat sistem imun tubuh, seperti mengonsumsi makanan bergizi, istirahat yang cukup, olahraga dengan rutin dan mengonsumsi suplemen vitamin. Salah satunya adalah suplemen vitamin D.¹⁰ Tinjauan pustaka ini disusun dengan tujuan untuk mengetahui apakah efek suplemen vitamin D bermanfaat untuk mencegah atau mengurangi gejala penyakit COVID-19.

METODE

Metode yang digunakan dalam *literature review* ini dilakukan dengan *database electronic* menggunakan *NCBI* dan *Proquest*. Penulis menggunakan kata kunci *supplement d3 AND COVID-19 AND prevention*. Pencarian dilakukan pada bulan Agustus 2021. Terdapat 527 artikel dari *NCBI* dan 550 artikel dari *Proquest*. Kemudian dipersempit berdasarkan dengan rentang waktu mulai 01 Januari 2020 sampai dengan 06 Agustus 2021 menjadi 517 artikel dari *NCBI* dan 510 artikel dari *Proquest*. Lalu dipersempit lagi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu studi penelitian eksperimental, terdapat perbandingan pemberian vitamin D dengan kontrol atau plasebo pada pasien COVID-19, dan

penelitian sudah selesai. Setelah itu, dipersempit kembali berdasarkan kriteria eksklusi, yaitu tidak ditampilkan secara lengkap (*full text*) dan tidak menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia. didapatkan 10 artikel yang akan digunakan oleh peneliti dalam *literature review* ini. Seleksi studi jurnal dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Seleksi Studi Jurnal

Hasil

Manfaat suplemen vitamin D dalam pengobatan dan pencegahan penyakit Covid-19 telah diteliti oleh beberapa studi (Tabel 1) dan sebagian besar studi menyatakan bahwa suplemen Vitamin D efektif dalam membantu proses penyembuhan penyakit (Tabel 2).

Tabel 1. Hasil Pencarian Artikel Penelitian

Judul	Lokasi	Metode	Sampel	Hasil	Referensi
<i>Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study</i>	Prancis Tenggara (Panti Jompo di Rhone)	Studi quasi-experimental	66 peserta. Intervensi : peserta yang diberi suplemen vitamin D3 dosis oral tunggal 80.000 IU sebelum atau selama COVID-19 (n=57). Kontrol : peserta yang tidak diberikan suplemen vitamin D (n=9).	Intervensi : 82,5% (n=51) peserta selamat dari COVID-19. Kontrol : 44% (n=15) peserta meninggal. Rasio bahaya (HR) yang disesuaikan untuk kematian menurut suplementasi vitamin D3 HR = 0.11 [95 %CI:0.03;0.48], P = 0.003. Kaplan-Meier menunjukkan bahwa Intervensi memiliki waktu kelangsungan hidup lebih lama (log-rank P=0,002). Suplemen vitamin D3 berbanding terbalik dengan skor OSCI untuk COVID-19 (β=-3,84 [95 %CI:-6,07;-1,62], P = 0,001).	11

<i>Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study</i>	France	Studi quasi-experimental	95 peserta. Intervensi : peserta yang diberi suplemen vitamin D3 800 IU/hari sebelum atau selama COVID-19 (n=67). Kontrol : peserta yang tidak diberikan suplemen vitamin D (n=28).	Intervensi : 76,1% (n=51) peserta bertahan selama 3 bulan. Kontrol : 53,6% (n=15). Rasio bahaya (HR) yang disesuaikan untuk kematian 3 bulan HR = 0,23 [95 %CI: 0,09;0,58](P = 0,002).	12
<i>Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)</i>	India Utara	Design acak dengan terkontrol placebo.	89 peserta positif COVID-19 dengan kekurangan vitamin D (25(OH) D<20 ng/ml). Intervensi : peserta yang menerima vitamin D 60.000 IU/hari selama 7 hari (n=16). Placebo : peserta yang tidak diberikan vitamin D (n=24).	89 peserta, 49 dikeluarkan karena 35 menolak, 6 membutuhkan ventilasi invasif, 4 dengan komorbiditas dan 4 dengan kadar serum >20 ng/ml. Serum dasar pada intervensi 8,6 (7,1 hingga 13,1) ng/ml dan kontrol placebo 9,54 (8,1 hingga 12,5) ng/ml (p=0,730). Intervensi : hari ke-7, 10 peserta mencapai 25(OH) D >50 ng/ml dan hari ke-14 2 peserta 25(OH)D level 51,7 (48,9 hingga 59,5) ng/ml dan 10 (62,5%) peserta negatif COVID-19. Placebo : 15,2 (12,7 hingga 19,5) ng/ml (p<0,001) dan 5 (20,8%) peserta negatif COVID-19.	13
<i>Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease</i>	India	Eksperimental	130 peserta. Intervensi : pasien yang menerima suplemen vitamin D 60.000 IU/hari untuk 8 atau 10 hari tergantung pada BMI di samping pengobatan standar (n=44). Kontrol : dengan pengobatan standar saja (n=43).	87 peserta di analisis Intervensi : kadar vitamin D meningkat dari 16 ± 6 ng/ml menjadi 89 ± 32 ng/ml dan pengurangan yang sangat signifikan (p<0,01) dari semua penanda inflamasi. Kontrol : penurunan penanda tidak signifikan (p>0,05). Perbedaan pengurangan penanda antara intervensi dan kontrol sangat signifikan (p<0,01).	14

<p><i>Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study</i></p>	<p>France (unit perawatan akut geriatri)</p>	<p>Studi quasi-experimental</p>	<p>77 peserta. Intervensi 1 : peserta yang menerima vitamin D selama tahun sebelumnya dengan dosis 50.000 IU per bulan, atau 80.000 IU dan 100.000 IU setiap 2-3 bulan (n=29). Intervensi 2 : peserta yang diberi suplemen vitamin D oral 80.000 IU dalam beberapa jam setelah diagnosis COVID-19 (n=16). Kontrol : peserta yang tidak menerima suplemen vitamin D (n=32).</p>	<p>Intervensi 1 : (n=27) 93,1% peserta COVID-19 bertahan pada hari ke-14, Intervensi 2 : 81,2% (n=13) (p=0,33) yang selamat. Kontrol : 68,7% (n=22) (p=0,02) yang selamat. Rasio bahaya (HR) yang disesuaikan kematian 14 hari Intervensi 1 : HR=0,07 (p=0,017) dan intervensi 2 : HR=0,37 (p=0,28). Intervensi 1 lebih lama waktu kelangsungan hidup dari kontrol (log-rank p=0,015), meskipun tidak ada perbedaan antara intervensi 2 dan kontrol (log-rank p=0,32). Jika dikaitkan dengan risiko skor skala ordinal untuk peningkatan klinis (OSCI) kelompok 2 lebih rendah dengan skor 5 dibandingkan kontrol (rasio odds=0,08, p=0,03).</p>	<p>14</p>
<p><i>Vitamin D Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation</i></p>	<p>Mexico</p>	<p>Uji klinis acak</p>	<p>42 peserta. Intervensi : pasien yang menerima suplementasi vitamin D3 oral 10.000 IU/hari dalam bentuk soft kapsul selama 14 hari (n=22). Kontrol : tidak menerima suplemen (n=20).</p>	<p>Hari ke-7, Intervensi : gejala yang lebih sedikit, tidak ada kenaikan gejala dan 10 (60%) pasien negatif. Kontrol : 20% kenaikan gejala. (p=0,04) dan 8 (54,5%) pasien negatif. Hari ke-14 jumlah pasien lebih banyak dari tiga gejala pada kelompok kontrol (p=0,04) dan hanya 1 pasien pada kelompok control yang masih positif COVID-19 (p=0,47).</p>	<p>16</p>

<p><i>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</i></p>	<p>Arab saudi</p>	<p>Uji klinis acak multi-center</p>	<p>69 peserta. Intervensi : peserta yang diberikan suplemen vitamin D3 oral 5000 IU/ hari selama 2 minggu (n=36). Kontrol : peserta yang diberikan suplemen vitamin D3 oral 1000 IU/ hari (n=36).</p>	<p>Suplementasi vitamin D selama 2 minggu menyebabkan peningkatan serum yang signifikan Kadar 25(OH)D hanya pada kelompok 5000 IU (p=0,003). Analisis Kaplan–Meier intervensi memiliki waktu pemulihan yang jauh lebih singkat (hari) dibandingkan kontrol dalam mengatasi batuk, bahkan setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, BMI awal, dan D-dimer (6,2 ± 0,8 versus 9,1 ± 0,8; p = 0,039), dan ageusia (kehilangan rasa) (11,4 ± 1,0 versus 16,9 ± 1,7; p=0,035).</p>	<p>17</p>
---	-------------------	-------------------------------------	---	---	-----------

<p><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></p>	<p>Sao Paulo, Brasil</p>	<p>multicenter, double-blind, acak, uji coba terkontrol plasebo.</p>	<p>240 peserta. Intervensi : pasien yang menerima suplemen vitamin D oral tunggal 200.000 IU dilarutkan dalam 10 mL larutan minyak kacang tanah (n=120). Plasebo : menerima 10 mL larutan minyak kacang (n=120).</p>	<p>237 peserta dianalisis. Median (rentang interkuartil) lama tinggal tidak berbeda nyata antara intervensi (7,0 [4,0-10,0] hari) dan plasebo (7,0 [5,0-13,0] hari) (log-rank P = 0,59). Rasio Hazard (RH) yang tidak disesuaikan untuk keluar dari rumah sakit, 1,07 [95% CI, 0,82-1,39];P=0,62). Perbedaan antara intervensi dan plasebo tidak signifikan untuk mortalitas di rumah sakit (7,6% vs 5,1%; perbedaan, 2,5% [95% CI, -4,1% hingga 9,2%]; P=0,43), masuk ke unit perawatan intensif (16,0% vs 21,2%; perbedaan, -5,2% [95% CI, -15,1% hingga 4,7%]; P=0,30), atau kebutuhan ventilasi mekanis (7,6% vs 14,4%; perbedaan, -6,8% [95% CI, -15,1% hingga 1,2%]; P=0,09). Rata-rata kadar serum 25-hidroksivitamin D meningkat secara signifikan setelah dosis tunggal vitamin D3 vs plasebo (44,4 ng / mL vs 19,8 ng/mL; perbedaan, 24,1 ng/mL [95% CI, 19,5-28,7]; P<0.001).</p>	<p>18</p>
<p><i>High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study</i></p>	<p>Inggris</p>	<p>Studi observasi multi-pusat dengan cara <i>cross-sectional</i>.</p>	<p>986 peserta. Intervensi : peserta yang diberikan suplemen vitamin D, RS 1 (n=237), RS 2 (176), RS 3 (169). Kontrol : peserta yang menerima perawatan RS 1 (n=88), RS 2 (55), RS 3 (51).</p>	<p>Kohort utama dari 444 pasien, terapi penguat cholecalciferol dikaitkan dengan penurunan risiko kematian COVID-19 yaitu (OR adj 0,13, 95% CI 0,05-0,35, p <0,001). Direplikasi dalam validasi kohort dari 542 pasien (OR adj 0,38, 95% CI 0,17-0,84, p = 0,018).</p>	<p>19</p>

<i>Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection</i>	Spanyol	Studi kasus-kontrol retrospektif	216 peserta. Intervensi : peserta yang diberikan suplemen vitamin D selama lebih dari 3 bulan (n=19). Kontrol : peserta tidak diberikan suplemen vitamin D (n=197).	Rata-rata ± standar deviasi tingkat 25OHD 13,8 ± 7,2 ng/mL, dibandingkan dengan 20,9 ± 7,4 ng/mL pada kontrol (P<.0001). Kekurangan vitamin D ditemukan pada 82,2% pasien COVID-19 dan 47,2% dari kontrol berbasis populasi (P<.0001). Kekurangan vitamin D pada pasien COVID-19 memiliki prevalensi yang lebih besar dari hipertensi, kardiovaskular, kadar feritin dan troponin serum, serta lama rawat inap yang lebih lama daripada yang dengan kadar 25OHD serum 20 ng/mL. Tidak ada hubungan kausal yang ditemukan antara defisiensi vitamin D dan keparahan COVID-19	20
--	---------	----------------------------------	---	---	----

86 Tabel 2. Hasil Efektivitas Vitamin D

Kadar Serum Awal	Dosis	Jumlah Subjek (n)	Efektivitas Vitamin D	Pemberian vitamin D				Non pemberian vitamin D		
				Usia Rata-rata	Rawat Inap	Penyakit Komorbid	Kasus Sembuh (n,%)	Kasus Meni-nggal (n,%)	Kasus Meni-nggal (n,%)	Referensi
>30 ng/ml	800 IU/hari	67	Mengurangi Gejala COVID-19	87,7	Ya	Kardiomiopati & gizi kurang	51 (76%)	16 (24%)	13 (46,4%)	11-13, 15-17, 19, 20,
>30 ng/ml	5000 IU/hari	36		55	Tidak	-	30 (83,3%)	0 (0%)	1 (1,4%)	
>30 ng/ml	10.000 IU/hari	22		44	Tidak	-	22 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
-	40.000 IU/hari	329		74	Ya	Hipertensi, DM, PPOK, PJK	312 (94,8%)	17 (5,2%)	5 (55,6%)	
<20 ng/ml	60.000 IU/hari	60		85 & 47	Ya	Kardiomiopati, hipertensi, kanker hematologi & gizi kurang	54 (90%)	6 (10%)	10 (15%)	
<20 ng/ml	60.000 IU/hari	73		87,7 & 50	Ya	Hipertensi, DM, obstruktif kronik	64 (87,6%)	9 (12,4%)	15 (36,5%)	
>30 ng/ml	80.000 IU/hari	67	Pencegahan	87,7	Ya	Kardiomiopati & gizi kurang	51 (76%)	16 (24%)	13 (46,4%)	11, 12, 15
<20 ng/ml	50.000 IU/bulan	29		88	Ya	Hipertensi, kardiomiopati, kanker hematologi & gizi kurang	27 (93%)	3 (7%)	10 (31,3%)	
<20 ng/ml	80.000 IU/2-3 bulan	57		87,7	Ya	-	51 (82,5%)	6 (17,5%)	5 (55,6%)	

PEMBAHASAN

Hasil penelitian dari beberapa studi menunjukkan pemberian suplemen vitamin D berbagai dosis pada pasien COVID-19 terbukti efektif dalam mengurangi gejala sekaligus meningkatkan kadar serum vitamin D sehingga mencegah terjadinya infeksi COVID-19. Hal tersebut sesuai dengan fungsi vitamin D yang dapat mengurangi permeabilitas paru-paru dari sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) melalui modulasi aktivitas sistem renin angiotensin (RAS) dan ekspresi enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). Mekanisme ini sangat penting karena SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 sebagai reseptor untuk menginfeksi sel inang lalu menurunkan regulasi ekspresi ACE2 sehingga menghasilkan peradangan berupa reaksi badai sitokin yang menimbulkan ARDS.⁵ Hal ini ditunjukkan dari hasil studi pada tikus dengan ARDS, mengalami peningkatan kadar mRNA dan protein ACE2 setelah diberi vitamin D. Tikus dengan pemberian vitamin D tersebut memiliki gejala ARDS yang lebih ringan daripada kontrol.²¹

Sabico S, *et al.* (2021) melaporkan suplementasi vitamin D dapat meningkatkan respon IFN tipe 1 sehingga meningkatkan sistem kekebalan bawaan dan pengasaman endolisosom yang bertanggung jawab atas pelepasan SARS-CoV-2 di sitosol. Peristiwa ini merangsang proses autofagi yang berfungsi mengurangi gejala COVID-19. Suplementasi vitamin D dapat meringankan gejala berupa batuk dan ageusia dengan mengaktifkan TLR pada jaringan pengecap sebagai respon terhadap peradangan. Vitamin D dapat mengembalikan fungsi gustatory melalui penekanan sehingga menurunkan respon inflamasi.¹⁷

Sepuluh penelitian yang dirangkum pada studi ini, mendapatkan bahwa tiga penelitian (Annweiler C, *et al.* (2021), Annweiler G, *et al.* (2020) dan Annweiler C, *et al.* (2020)) yang melakukan pemberian vitamin D sebelum terjadinya COVID-19 terbukti efektif untuk mencegah COVID-19.^{11,12,15} Hal ini terjadi karena pada batas normal, serum vitamin D (30 ng/ml) dapat mencegah virus masuk kedalam tubuh. Fabbri A, *et al.* (2020) juga membuktikan vitamin D memiliki efek antivirus yang bekerja melalui sistem imun bawaan berupa peptida antimikroba dengan antivirus langsung.²² Vitamin D dapat menstabilkan hambatan fisik,

respon imun bawaan, respon imun adaptif dan sistem renin angiotensin. Vitamin D dapat mencegah gejala COVID-19 dengan mengurangi produksi Th1 atau pro-inflamasi sitokin, seperti TNF α dan interferon γ . Mekanisme tersebut dapat membatasi terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19 sehingga mencegah COVID-19.²³

Namun, terdapat pula perbedaan hasil studi yang dilakukan oleh Murai IH, *et al.* (2021) di Brazil dengan dua kelompok subjek intervensi dan plasebo.¹⁸ Hasil penelitian Murai IH, *et al.* menunjukkan vitamin D tidak signifikan dalam mengurangi gejala dan mengurangi lama rawat inap pada kelompok intervensi pasien COVID-19 dengan gejala parah. Hal tersebut dapat terjadi karena terlambatnya pemberian vitamin D, yaitu setelah gejala berat muncul sekaligus terdapat penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes, kardiovaskular, rematik, asma, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan penyakit ginjal kronis sehingga tidak signifikan dalam mengurangi gejala dan lama rawat inap.¹⁸

Selanjutnya, Ling SF, *et al.* (2020) di Inggris juga menyatakan kadar serum 25(OH)D tidak terkait dengan kematian akibat COVID-19 dan status kekurangan vitamin D tidak terkait dengan kematian pasien COVID-19. Namun, suplementasi vitamin D dapat menurunkan angka kematian, terlepas dari kadar serum 25(OH)D awal. Penelitian ini adalah penelitian terbanyak dengan 986 pasien dari 3 Rumah Sakit dengan pasien rawat inap, tetapi penelitian ini tidak mengecek kadar serum vitamin D awal sehingga mungkin saja banyak responden dengan defisiensi vitamin D dan memiliki gejala berat karena pasien dirawat inap. Akan tetapi, setelah pasien diobati dengan dosis yang cukup tinggi terdapat efek pada pengurangan risiko kematian karena dosisnya cukup tinggi untuk mengatasi status defisiensi vitamin D.¹⁹

Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Hernandez JL, *et al.* (2020) di Spanyol. Hernandez JL, *et al.* menyatakan tidak menemukan hubungan yang signifikan antara defisiensi vitamin D dengan tingkat keparahan COVID-19. Hal ini dapat terjadi karena sampel yang digunakan pada penelitian ini ialah pasien rawat inap dengan gejala COVID-19 parah terutama lansia dengan penyakit komorbid. Seperti yang telah dibahas diatas, kunci mekanisme

patogen untuk SARS-Cov-2 yang berkembang menjadi komplikasi yang parah dan kematian adalah keadaan hiperinflamasi atau badai sitokin yang terjadi selama minggu pertama timbulnya gejala. Badai sitokin ini dapat menyebabkan komplikasi COVID-19 yang parah, seperti ARDS, gagal jantung dan ginjal akut yang menyebabkan peningkatan kematian, terutama pada pasien orang tua dengan komorbid kardiovaskular sebelumnya. Mekanisme intrinsik dari efek antiinflamasi vitamin D tetap tidak pasti, meskipun memiliki peran terhadap kekebalan bawaan dan adaptif.²⁰

Meski begitu, Annweiler C, *et al.* (2020) melaporkan pemberian vitamin D oral dengan dosis 80.000 IU/ml selama 2-3 bulan pada pasien usia lanjut dengan defisiensi vitamin D sebelum atau selama terinfeksi Covid-19 menunjukkan ketahanan yang lebih kuat daripada kelompok kontrol.¹¹ Annweiler C, *et al.* (2021) juga melakukan penelitian lanjutan dengan memberi vitamin D dosis 800 IU/hari pada pasien usia lanjut. Hasil penelitian menunjukkan, terdapat peningkatan kelangsungan hidup yang lebih baik setelah 3 bulan pemberian.¹² Berdasarkan hal tersebut, hal yang penting untuk dilakukan ialah memulai dan mempertahankan suplementasi vitamin D agar tercapai kadar serum vitamin D normal (30 ng/ml). Pemeliharaan kadar serum vitamin D normal dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi virus akut.²² Castillo ME, *et al.* (2020) di Spanyol juga melaporkan bahwa pengobatan dengan vitamin D dikombinasikan dengan perawatan standar dapat mengurangi jumlah penerimaan ke unit perawatan intensif dibandingkan dengan perawatan standar saja. Pasien dengan ARDS parah atau membutuhkan ICU seringkali sangat kekurangan vitamin D. Selain itu, kekurangan vitamin D terdapat pada pasien rawat inap dengan keparahan gejala COVID-19 yang lebih besar.²⁴

Oleh karena itu, mengkonsumsi suplemen vitamin D dengan dosis yang tepat diperlukan baik untuk pencegahan maupun pada terapi. Dosis yang digunakan untuk pencegahan, yaitu 800 IU/hari (76,1%), 80.000 IU/hari (93,1%) dan 50.000 IU/bulan (82,5%).^{11, 12, 15} Tiga penelitian yang dilakukan sebelumnya memiliki persamaan dalam usia, yaitu 87 tahun dengan penyakit komorbid. Berdasarkan hasil, dosis yang paling efektif untuk pencegahan pasien usia lanjut adalah 50.000 IU/bulan (Tabel 2). Dosis yang diberikan untuk terapi COVID-19 mulai

dari 800 IU/hari (76,1%), 5000 IU/hari (83,3%), 10.000 IU/hari (100%), 40.000 IU/hari (94,8%), 60.000 IU/hari (90%) dan 80.000/hari (87,6%).¹¹⁻¹⁷ ¹⁹ Berdasarkan penjelasan di atas, dosis tinggi dapat dipakai jika pasien mempunyai penyakit komorbid, gejala parah dan kadar serum vitamin D awal <20 ng/mL. Pemberian vitamin D dosis tinggi (200.000 IU/hari) pada pasien Covid-19 dengan gejala sedang sampai parah menunjukkan tidak terdapat efek samping kecuali pada satu pasien, selain itu dapat meningkatkan kadar serum dengan cepat menjadi >44,4 ng/mL. Meski begitu, hal tersebut tidak signifikan dalam mengurangi gejala.¹⁸ Untuk itu, pemberian vitamin D dosis 40.000 IU/hari dianggap sudah cukup, sedangkan bila kadar serum awal >30 ng/mL dengan gejala ringan hingga sedang cukup diberikan dosis 10.000 IU/hari selama seminggu pertama dan dilanjutkan dengan 5000 IU/hari.

KESIMPULAN

Pemberian suplementasi vitamin D memiliki efek dalam meningkatkan sistem imun untuk pencegahan COVID-19 pada usia lanjut dengan menggunakan dosis 50.000 IU/bulan. Pemberian suplementasi vitamin D memiliki efek dalam mengurangi permeabilitas paru dari sindrom gangguan pernapasan akut dengan memodulasi aktivitas sistem renin angiotensin dan ekspresi enzim pengubah angiotensin 2 pada pasien dengan gejala ringan hingga berat. Dosis suplemen vitamin D untuk terapi pada pasien dengan gejala ringan sampai sedang dengan kadar serum awal normal adalah 10.000 IU/hari selama seminggu pertama, dilanjutkan dengan 5000 IU/hari sedangkan bila gejala berat dengan defisiensi vitamin D dapat diberikan 40.000 IU/hari.

KETERBATASAN

Adapun penulis mengalami keterbatasan dalam penulisan *literature review* ini adalah tidak menghitung kadar serum 25(OH)D awal sehingga tidak diketahui adanya defisiensi atau tidak pada pasien tersebut dan belum ada data pada orang Indonesia sehingga dosis yang disampaikan belum tentu cocok untuk orang Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hernandez FJT, Zuno GAS, Estevez GG, Bello JH, Ojeda GM, et al. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: An ally for latin America (review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;47(32):2-11.
2. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, et al. *Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations supplementation*. Royal Society Publishing. 2020;7(1):1-15.
3. National Institutes of Health. Vitamin D fact sheet for health professionals. [Internet]. 2021 [dikutip 05 Agustus 2021]. Diunduh dari <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
4. Paiz N, Alonso P, Portillo AL. Vitamin D status: can it affect the risk of infection and the severity of COVID-19 symptoms?. *Current Tropical Medicine Reports*. 2021;1(1):1-7.
5. Chen H, Lu R, Zhang YG, Sun J. Vitamin D receptor deletion leads to the destruction of tight and adherens junction in lungs. *Tissue Barriers*. 2018;6(1):1-3.
6. Shi YY, Liu TJ, Fu JH, Xu W, Wu LL, et al. Vitamin D/VDR signaling attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by maintaining the integrity of the pulmonary epithelial barrier. *Molecular Medicine Reports*. 2016;13(1):1186-94.
7. Yani FF. Peran vitamin d pada penyakit respiratori anak. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019;8(1):167-71.
8. Bagheri M, Haghollahi F, Shariat M, Jafarabadi M, Aryamloo P, et al. Supplement usage pattern in a group of COVID-19 patients in Tehran. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2020;14(3):158-64.
9. World Health Organization. COVID-19. [Internet]. 2020 [dikutip 05 Agustus 2021]. Diunduh dari <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
10. Malaguarnera L. Vitamin D3 as potential treatment adjuncts for COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(3512):1-12.
11. Annweiler C, Hanotte B, Eprevier CGD, Sabatier JM, Lafaie L, et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;204(105771):1-6.
12. Annweiler C, Beaudenon M, Simon R, Guenet M, Otekpo M, et al. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: extension phase of the GERIA-COVID study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2021;213(105958):1-5.
13. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020;0(1):1-4.
14. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID-19 disease. *Scientific Reports*. 2021;11(10641):1-9.
15. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubee V, Legrand E, 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(1):1-1.
16. Zuno GAS, Estevez GG, Flores MGM, Ojeda GM, Bello JH, et al. Vitamin D levels in COVID-19 outpatients from western Mexico: clinical correlation and effect of its supplementation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2378):1-4.
17. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, 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(2170):1-4.
18. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, 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.
19. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM,

- Newton SP, et al. High dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients*. 2020;12(3799):1-6.
20. Hernandez JL, Nan D, Ayala MF, Unzueta MG, Hernandez MAH, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;20(1):1-1.
21. Yang J, Xu J, Zhang H. Effect of vitamin D on ACE2 and vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chinese journal of emergency medicine*. 2016;12(1):1284-89.
22. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial-vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(1):4048-52.
23. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. Evidence that vitamin D supplementation can reducing the risk of influenza and COVID-19 infection and death. *Nutrients*. 2020;12(988):1-9.
24. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, Diaz JFA, Miranda JL, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;203(105751):1-6