



PENGARUH VITAMIN D TERHADAP TINGKAT KEPARAHAN COVID-19

Paisal Fadhillah¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Paisal Fadhillah, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-mail: paisalfadhillah99@gmail.com

Received 14 September, 2021; Accepted 24 September, 2021; Online Published 29 November, 2021

Abstract

Corona virus diseases 2019 (covid-19) merupakan nama penyakit yang ditetapkan oleh WHO sebagai penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Hanya sedikit yang diketahui mengenai faktor protektif dari covid-19. Oleh karena itu, Tindakan preventif diperlukan untuk mengurangi infeksi, tingkat keparahan dan mortalitas covid-19. Penelitian ini merupakan penelitian dengan menggunakan metode *literature review* untuk mengetahui pengaruh vitamin D terhadap tingkat keparahan covid-19. Berdasarkan studi dari berbagai literatur, sebagian besar studi observasional memberikan hasil bahwa vitamin D berpengaruh positif terhadap covid-19. Sebaliknya, sebagian besar studi dengan menggunakan metode Randomized Controlled Trial (RCT), tidak memberikan hasil bahwa terdapat hubungan atau pengaruh vitamin D terhadap covid-19. Perlu dilakukan penelitian dan pengujian lebih lanjut dengan uji klinis untuk mengetahui lebih spesifik dan tepat dosis dan konsentrasi 25(OH)D, yang dapat berpengaruh terhadap covid-19.

Keywords: Covid-19; Vitamin D

PENDAHULUAN

Corona virus diseases 2019 (covid-19) merupakan nama penyakit yang ditetapkan oleh WHO sebagai penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (Susilo et al., 2020). Virus ini dapat menular dari manusia ke manusia dengan cepat hingga menyebar luas di lebih dari 190 negara di dunia (Susilo et al., 2020). Terdapat perbedaan tingkat keparahan dan mortalitas covid-19 di dunia, sehingga sangat penting untuk mengetahui alasan dibalik perbedaan tersebut. Nutrien salah satunya adalah vitamin D menunjukkan peran yang penting dalam fungsi imun atau kekebalan tubuh manusia (Ali, 2020).

Vitamin D merupakan salah satu vitamin larut dalam lemak yang dihasilkan oleh tubuh (endogen) maupun diperoleh dari asupan makanan (eksogen) (Holick, 2017). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat potensi hubungan antara defisiensi vitamin D dengan berbagai penyakit termasuk penyakit infeksi sistemik (Dankers, Colin, van Hamburg, & Lubberts, 2017). Kekurangan vitamin D dapat memengaruhi fungsi imun karena vitamin D dapat berperan sebagai imunomodulator (Infante et al., 2019), meningkatkan kekebalan bawaan dengan mensekresi peptide antivirus (Jäger, Stange, & Wehkamp, 2010), yang meningkatkan pertahanan mukosa. Dalam beberapa studi klinis, level serum vitamin D yang rendah berhubungan dengan penyakit infeksi saluran pernapasan akut

(Ginde, Mansbach, & Camargo, 2009). Beberapa penelitian lain mengemukakan hipotesis bahwa kekurangan vitamin D dapat menurunkan fungsi imun dalam system pernafasan, dan meningkatkan resiko terkena covid-19, tingkat keparahan, dan mortalitasnya (Watkins, 2020). Selain itu, beberapa studi retrospektif juga menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara vitamin D dengan tingkat keparahan dan mortalitas covid-19 (Ali, 2020).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan studi literatur untuk mengetahui apakah terdapat potensi pengaruh vitamin D terhadap tingkat keparahan covid-19.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini yaitu studi *literature review* dari berbagai jurnal baik nasional maupun internasional. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan database dari NCBI, PubMed, dan Google Scholar dengan kata kunci “covid-19”, dan “vitamin d”. Dari hasil pencarian tersebut dipilih 25 artikel yang kemudian dianalisis dengan metode *systematic literature review* yang mencakup kegiatan mengumpulkan, mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mengembangkan penelitian dengan pokok bahasan untuk mengetahui pengaruh vitamin D terhadap tingkat keparahan covid-19.

HASIL PENELITIAN

Beberapa penelitian dengan menggunakan metode *retrospective observational studies* mengemukakan bahwa terdapat hubungan antara level vitamin D dengan kasus dan tingkat

keparahan Covid-19, walaupun hasil temuan dari beberapa penelitian tersebut tidak konsisten (Ali, 2020). Penelitian yang dilakukan di Singapura dengan menggunakan metode *small cohort observation study* terhadap 43 kasus covid-19 melaporkan bahwa pasien covid-19 yang menerima kombinasi dari vitamin D, magnesium, dan vitamin B12 per oral memerlukan lebih sedikit terapi oksigen dibandingkan dengan kontrol (Tan et al., 2020). Pasien yang diberikan terapi kombinasi vitamin D, magnesium dan vitamin B12 mempunyai efek proteksi yang signifikan. Selain itu dilaporkan juga bahwa terdapat hubungan antara level vitamin D yang rendah dengan keparahan covid-19 (Tan et al., 2020). Hal serupa juga dilaporkan dalam penelitian *retrospective observational study* yang dilakukan di Belgia terhadap 186 kasus positif covid-19 dan 2717 negatif covid-19, dikatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara rendahnya level vitamin D dengan pasien covid-19 (de Smet, de Smet, Herroelen, Gryspeerdt, & Martens, 2020).

Sementara itu, menurut penelitian yang menggunakan data dari UK Biobank, tidak ditemukan perbedaan signifikan untuk level vitamin D dengan kasus covid-19 setelah ditambahkan variabel pengganggu potensial (*confounders*) (Hastie et al., 2020). Selaras dengan penelitian tersebut, penelitian lain yang menggunakan data yang sama dari UK Biobank, yang meneliti tentang IMT, status vitamin D dan etnis terhadap covid-19, menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan level vitamin D antara kelompok kasus covid-19 dan kelompok kontrol (Darling et al., 2021).

PEMBAHASAN

Vitamin D merupakan secosteroid, vitamin yang larut dalam lemak yang dihasilkan baik secara eksogen dari asupan makanan maupun secara endogen yang diproduksi dalam tubuh dengan bantuan radiasi ultraviolet (Holick, 2017). Vitamin D₃ diproduksi di kulit dengan bantuan dari radiasi UVB yang mencapai 7-dehidrokolesterol di kulit, dan diikuti oleh reaksi termal. Vitamin D₃ ataupun vitamin D per oral akan diubah menjadi 25(OH)D di hati, kemudian metabolisme hormonal, 1,25(OH)₂D (kalsitrol), di ginjal ataupun organ lain. Fungsi kalsitrol sebagaimana sudah diketahui sebelumnya adalah untuk membantu mengatur konsentrasi serum kalsium melalui mekanisme umpan balik dengan hormon paratiroid, yang tentunya mempunyai banyak sekali fungsi yang penting di dalam tubuh (Holick, 2007).

Vitamin D berperan dalam mengurangi resiko infeksi mikroba dan kematian akibat infeksi tersebut (Grant et al., 2020). Vitamin D membantu menjaga *tight junction*, *gap junction*, dan *adherens junction*, misalnya saja oleh E-cadherin. (Schwalfenberg, 2011).

Vitamin D meningkatkan imunitas bawaan seluler melalui induksi peptida antimikroba, termasuk cathelicidin, LL-37, oleh 1,25-dihidroxyvitamin D, dan defensin (Laaksi, 2012). Cathelicidins menunjukkan aktivitas antimikroba langsung terhadap mikroba, termasuk bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, virus dan jamur (Herr, Shaykhiev, & Bals, 2007).

Vitamin D meningkatkan kekebalan seluler, sebagian dengan mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh sistem kekebalan bawaan dimana sistem imun bawaan ini dapat menghasilkan sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi sebagai respons terhadap infeksi virus dan bakteri, seperti yang diamati pada pasien Covid-19. Sedangkan, vitamin D dapat mengurangi produksi sitokin Th1 pro-inflamasi, seperti pada faktor nekrosis tumor dan juga interferon (Sharifi, Vahedi, Nedjat, Rafiei, & Hosseinzadeh-Attar, 2019). Pemberian vitamin D dapat mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi oleh makrofag (Gombart, Pierre, & Maggini, 2020). Sehingga dapat dikatakan bahwa vitamin D dapat meningkatkan kekebalan seluler dengan mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh sistem kekebalan bawaan.

Vitamin D adalah modulator imunitas adaptif. 1,25(OH)₂D₃ dapat menekan respon yang dimediasi oleh sel T helper tipe 1 (Th1), dengan menekan produksi sitokin inflamasi IL-2 dan interferon gamma (INF γ). Selain itu, 1,25(OH)₂D₃ mempromosikan produksi sitokin oleh sel T helper tipe 2 (Th2), yang secara tidak langsung membantu meningkatkan penekanan sel Th1 dengan tindakan yang dimediasi oleh banyak jenis sel (Cantorna, Snyder, Lin, & Yang, 2015). Selanjutnya, 1,25(OH)₂D₃ mendorong induksi sel pengatur T, sehingga menghambat proses inflamasi. (Jeffery et al., 2009).

Konsentrasi serum 25(OH)D dalam tubuh manusia cenderung menurun seiring bertambahnya usia, padahal serum ini penting untuk covid-19 karena tingkat fatalitas kasus (CFR) covid-19 cenderung

meningkat seiring bertambahnya usia. Konsentrasi serum 25(OH)D yang cenderung menurun diduga berkaitan dengan lebih sedikitnya waktu yang dihabiskan di bawah sinar matahari serta berkurangnya produksi vitamin D sebagai akibat dari tingkat 7-dehydrocholesterol yang lebih rendah (MacLaughlin & Holick, 1985). Selain itu, seiring bertambahnya usia biasanya penggunaan obat-obatan farmasi meningkat. Sedangkan, beberapa obat farmasi diantaranya antiepilepsi, antineoplastik, antibiotik, agen antiinflamasi, antihipertensi, antiretroviral, obat endokrin, dan beberapa obat herbal dapat mengurangi konsentrasi serum 25(OH)D dengan mengaktifkan reseptor pregnane-X (Gröber & Kisters, 2012).

Suplementasi vitamin D juga meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan antioksidan yaitu glutathione reduktase dan subunit pengubah ligase glutamat-sistein (Lei, Zhang, Cheng, & Lee, 2017). Peningkatan produksi glutathione menghemat penggunaan asam askorbat (vitamin C), yang memiliki aktivitas antimikroba, dan telah diusulkan untuk mencegah dan mengobati covid-19 (Wimalawansa, 2020).

Hal-hal tersebut yang akhirnya menjadi pertimbangan para peneliti untuk memperkenalkan peran dan hubungan vitamin D terhadap covid-19, termasuk dalam hal ini pencegahan dan pengobatan covid-19. Sebagaimana dikemukakan dalam penelitian-penelitian studi observasional yang dilakukan oleh Ali (2020), Tan (2020), dan de Smet (2020), bahwa terdapat hubungan antara vitamin D dengan covid-19. Namun, penelitian lain yang dilakukan oleh Hastie (2020) dan Darling (2021), didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan

signifikan level vitamin D antara kelompok kasus covid-19 dan kelompok kontrol. Kemungkinan, perbedaan hasil pada penelitian-penelitian tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya yaitu melibatkan partisipan dengan konsentrasi 25(OH)D yang relatif tinggi, menggunakan vitamin D dosis rendah, dan tidak melakukan pengukuran awal terlebih dahulu terhadap konsentrasi serum 25(OH)D (Grant et al., 2020).

SIMPULAN

Sebagian besar studi observasional memberikan hasil bahwa vitamin D berpengaruh positif terhadap covid-19. Sebaliknya, sebagian besar studi dengan menggunakan metode *Randomized Controlled Trial* (RCT), tidak memberikan hasil bahwa terdapat hubungan atau pengaruh vitamin D terhadap covid-19. Perlu dilakukan penelitian dan pengujian lebih lanjut dengan uji klinis untuk mengetahui lebih spesifik dan tepat dosis dan konsentrasi 25(OH)D, yang dapat berpengaruh terhadap covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, N. (2020, October 1). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*, Vol. 13, pp. 1373–1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>
- Cantorna, M. T., Snyder, L., Lin, Y. D., & Yang, L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011–3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
- Dankers, W., Colin, E. M., van Hamburg, J. P., &

- Lubberts, E. (2017). Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Immunology*, 7(JAN). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
- Darling, A. L., Ahmadi, K. R., Ward, K. A., Harvey, N. C., Alves, A. C., Dunn-Walters, D. K., ... Blackburn, D. J. (2021). Vitamin D concentration, body mass index, ethnicity and SARS-CoV-2/COVID-19: initial analysis of the first- reported UK Biobank Cohort positive cases (n 1474) compared with negative controls (n 4643). *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(OCE1), 15168. <https://doi.org/10.1017/s0029665121000185>
- de Smet, D., de Smet, K., Herroelen, P., Gryspeerdt, S., & Martens, G. A. (2020). Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: A convergence of two pandemics. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20079376>
- Ginde, A. A., Mansbach, J. M., & Camargo, C. A. (2009). Association between Serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 169(4), 384–390. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Gröber, U., & Kisters, K. (2012). Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermato-Endocrinology*, 4(2), 158–166. <https://doi.org/10.4161/derm.20731>
- Hastie, C. E., Mackay, D. F., Ho, F., Celis-Morales, C. A., Katikireddi, S. V., Niedzwiedz, C. L., ... Pell, J. P. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 561–565. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>
- Herr, C., Shaykhiev, R., & Bals, R. (2007). The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 7(9), 1449–1461. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.9.1449>
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *Nejm*, 357(3), 266–281.
- Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

- Infante, M., Ricordi, C., Sanchez, J., Clare-Salzler, M. J., Padilla, N., Fuenmayor, V., ... Fabbri, A. (2019). Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*, *11*(9), 1–30. <https://doi.org/10.3390/nu11092173>
- Jäger, S., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2010). Antimicrobial Peptides in Gastrointestinal Inflammation. *International Journal of Inflammation*, *2010*, 1–11. <https://doi.org/10.4061/2010/910283>
- Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., ... Sansom, D. M. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*, *183*(9), 5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>
- Laaksi, I. (2012). Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proceedings of the Nutrition Society*, *71*(1), 90–97. <https://doi.org/10.1017/S0029665111003351>
- Lei, G. S., Zhang, C., Cheng, B. H., & Lee, C. H. (2017). Mechanisms of action of vitamin D as supplemental therapy for Pneumocystis pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(10). <https://doi.org/10.1128/AAC.01226-17>
- MacLaughlin, J., & Holick, M. F. (1985). Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *Journal of Clinical Investigation*, *76*(4), 1536–1538. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>
- Schwalfenberg, G. K. (2011). A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular Nutrition and Food Research*, *55*(1), 96–108. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000174>
- Sharifi, A., Vahedi, H., Nedjat, S., Rafiei, H., & Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2019). Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Apmis*, *127*(10), 681–687. <https://doi.org/10.1111/apm.12982>
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., ... Yunihastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, *7*(1), 45. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., ... Ng, H. J. (2020). Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*, *79–80*, 111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- Watkins, J. (2020). Preventing a covid-19 pandemic. *The BMJ*, *368*(February), 1–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>

Wimalawansa, S. J. (2020). Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What can we do to minimize risks. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 432–438. Retrieved from www.ejbps.com432