



## Defisiensi Vitamin D dengan Tingkat Mortalitas Pasien COVID-19 yang Dirawat di Rumah Sakit

**Gita Puspitasari<sup>1</sup>, Dinda Puspita Nurlistyani<sup>1</sup>✉, Farmino Hartono<sup>1</sup>, Sabrina Annora Yovita Putri<sup>1</sup>, Lilia Putri Pratama<sup>1</sup>, Rafiv Fasya Agustianto<sup>1</sup>, Sri Umijati<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Profesi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Indonesia

### Info Artikel

*Sejarah Artikel:*

Diterima 02 Oktober 2021

Disetujui Januari 2022  
Dipublikasikan Januari 2022

*Keywords:*

*Vitamin D Deficiency, COVID-19, Mortality Rate*

*DOI:*

<https://doi.org/10.15294/higeia/v6i1.49618>

### Abstrak

Secara global, pandemi Corona Virus Disease-19 (COVID-19) telah menyebabkan 4,2 juta kematian. Kekurangan vitamin D ditengarai sebagai salah satu faktor tingginya angka kematian akibat COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kekurangan vitamin D dengan angka kematian COVID-19. Penelitian ini merupakan penelitian tinjauan sistematis yang dilaksanakan pada bulan April – Juni 2021, di Departemen Kesehatan Masyarakat dan Pengobatan Pencegahan FK Unair Surabaya. Dengan menggunakan *Pubmed* dan *Science Direct*, kami menemukan total 86 artikel ilmiah yang terkait. Analisis dilakukan dengan menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA)* dengan 17 artikel memenuhi syarat untuk analisis lebih lanjut. Sebanyak dua artikel yang memenuhi kriteria kelayakan dimasukkan dalam penelitian ini. Satu artikel menemukan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit ( $p = 0,003$ ), sementara artikel lain menemukan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan kematian COVID-19 pada pasien berusia diatas 65 tahun ( $p = 0,009$ ). Studi ini menyimpulkan bahwa kekurangan vitamin D berhubungan dengan tingkat kematian COVID-19.

### Abstract

*Globally, Coronavirus Disease-19 (COVID-19) pandemics have led to 4.2 million deaths. Vitamin D deficiency is suspected as one factor of COVID-19 high mortality. This study aims to analyze the relationship between vitamin D deficiency and COVID-19 mortality rate. This research is a systematic review study conducted in April - June 2021, at Public Health and Preventive Medicine Department, FK Unair Surabaya. By using Pubmed and Science Direct, we found a total of 86 related scientific articles. An analysis was performed using the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) method with 17 articles qualified for further analysis. A total of two articles that fulfilled eligibility criteria were included in this study. One article found that vitamin D deficiency was associated with mortality in hospitalized COVID-19 patients ( $p = 0.003$ ), while another article found that vitamin D deficiency was associated with COVID-19 mortality in patients over 65 years old ( $p = 0.009$ ). This study concludes that vitamin D deficiency is associated with COVID-19 mortality rates.*

© 2022 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:

Gedung Fakultas Kedokteran Unair  
Pacar Kembang, Tambaksari, Surabaya, Jawa Timur, 60132  
E-mail: [dinda.puspitan123@gmail.com](mailto:dinda.puspitan123@gmail.com)

p ISSN 1475-362846  
e ISSN 1475-222656

## PENDAHULUAN

Pada akhir 2019, dunia dikejutkan dengan merebaknya suatu wabah mematikan di Kota Wuhan, China Selatan yang ditandai dengan penemuan sekelompok kasus pneumonia baru sejak akhir Desember 2019. Pada awalnya, penyakit ini disebut sebagai pneumonia Wuhan. Pemeriksaan lanjutan dengan analisis hasil sekuensing seluruh genom (*whole-genome sequencing*) menunjukkan bahwa agen penyebabnya adalah virus corona tipe baru.

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus corona yang merupakan virus dari famili *Coronaviridae*. Famili *Coronaviridae* memiliki beberapa subgrup, seperti *alpha*, *beta*, *gamma*, dan *delta*. Awalnya, virus ini dilaporkan hanya menginfeksi hewan. Namun, pada tahun 2002, terjadi *outbreak* pertama *severe acute respiratory syndrome* (SARS) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV di Guangdong, China. Pada akhir tahun 2019, famili virus ini kembali muncul dan menyebabkan pandemi COVID-19. Pandemi COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang merupakan anggota dari grup *beta-Coronaviridae* (Shereen, 2020).

SARS-CoV-2 ditularkan secara langsung (manusia ke manusia melalui droplet) maupun tidak langsung (melalui udara dan benda-benda yang terkontaminasi) (Liu, 2020; Lotfi, 2020). Setelah berada di tubuh manusia, virus memasuki periode inkubasi selama rata-rata 5 hari (Liu, 2020). Pada umumnya, gejala yang muncul pertama bersifat asimtomatik atau gejala sistemik yang tidak spesifik seperti demam, batuk, atau kelelahan (Chen, 2020; Huang, 2020). Gejala dapat berkembang menjadi berat dan menyerang organ lain seperti nyeri otot, kebingungan, sakit kepala, nyeri tenggorok, pilek, nyeri dada, diare, atau mual muntah (Chen, 2020). Gejala sesak nafas (*dsypnea*) baru muncul pada hari ke-8 dari munculnya penyakit dan gejala *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) muncul pada hari ke-9 (Huang, 2020). Dalam perjalanannya, pasien yang membutuhkan perawatan intensif mulai dirawat di ICU dan menggunakan ventilator

pada hari ke-10 (Huang, 2020). Pasien yang mengalami gagal nafas setelah dilakukan perawatan di ICU cenderung berakhir dengan kematian (Chen, 2020).

Pada tanggal 12 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) memberikan penamaan sementara yaitu *novel coronavirus - 2019* (2019-nCoV). Kemudian pada tanggal 12 Februari 2020, WHO atas pertimbangan dari *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) secara resmi memberikan nama penyakit ini sebagai *Coronavirus Disease - 2019* (COVID-19) dengan virus SARS-CoV-2 sebagai agen penyebab utama. Wabah ini kemudian menyebar dengan cepat ke berbagai negara di seluruh dunia. Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 yang diikuti peningkatan jumlah kasus secara cepat dan menyebar secara luas di seluruh wilayah Indonesia. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO secara resmi menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global kelima yang pernah terjadi dalam sejarah setelah pandemi flu Spanyol (H1N1) tahun 1918, flu Asia (H2N2) tahun 1957, flu Hongkong (H3N2) tahun 1968, dan pandemi flu H1N1 tahun 2009 (Liu, 2020).

Data harian terbaru dari WHO pada tanggal 23 Agustus 2021 menunjukkan bahwa 211,7 juta orang di seluruh dunia terkonfirmasi positif COVID-19. Selain itu, COVID-19 juga telah menyebabkan kematian pada 4,43 juta orang secara global. Di Indonesia, 4 juta orang telah terkonfirmasi positif COVID-19 dengan 127 ribu pasien diantaranya meninggal (WHO, 2021).

Beragam upaya telah coba dilakukan untuk menekan angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19, termasuk pemberian vaksin maupun penerapan protokol kesehatan ketat berupa 3M (Memakai masker, Menjaga jarak, dan Mencuci tangan secara berkala). Namun, gejala COVID-19 yang tidak spesifik dan belum ditemukannya terapi definitif COVID-19 mengakibatkan korban masih terus berjatuhan di seluruh dunia setiap harinya. Berbagai penelitian juga telah dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan perburukan kondisi pada pasien

COVID-19. Salah satunya yaitu defisiensi vitamin D.

Beberapa studi menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berkorelasi dengan tingkat kematian yang lebih tinggi pada pasien COVID-19. Suatu penelitian mendapatkan bahwa sebanyak 64% pasien COVID-19 yang meninggal memiliki kadar vitamin D yang rendah (Radujkovic, 2020). Bahkan, studi lain mendapatkan bahwa hampir 9 dari 10 pasien COVID-19 yang meninggal memiliki kadar vitamin D di bawah normal. Kematian ini sebenarnya dapat dicegah dengan memberikan penatalaksanaan yang adekuat dan sedini mungkin terhadap kondisi defisiensi vitamin D yang dialami oleh pasien COVID-19 (Brenner, 2020). Sampai saat ini, pengaruh pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 masih kontroversial. Belum ada panduan yang dengan tegas merekomendasikan pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 karena masih terbatasnya penelitian yang dilakukan. Pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 masih dalam tahap uji klinis dengan hasil luaran yang masih belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang mencukupi dalam tubuh dapat menekan risiko menderit gangguan saluran respirasi atas akut pada dewasa (Zittermann, 2016). Namun, studi lain menunjukkan bahwa pemberian vitamin D tidak memberikan dampak signifikan terhadap kondisi klinis dan lama perawatan di rumah sakit (Murai, 2021). Frekuensi pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 di Indonesia masih sangat rendah mengingat pemeriksaan rutin kadar vitamin D juga masih jarang dilakukan (Pinzon, 2020).

Tujuan penulisan penelitian ini untuk menentukan hubungan dan pengaruh defisiensi vitamin D dengan tingkat mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Penelitian ini didasarkan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian naratif dengan metode *systematic review*.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi kualitatif yang bersumber dari jurnal-jurnal penelitian, termasuk *randomized control trial* dan *clinical trial*, yang telah dipublikasikan pada *Science Direct* dan *Pubmed*. Penelitian dilakukan pada bulan April 2021 sampai dengan bulan Juni 2021 di Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat - Kedokteran Pencegahan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Penelitian ini memiliki dua variabel yaitu defisiensi vitamin D sebagai variabel bebas yang didefinisikan suatu kondisi kurangnya kadar vitamin D dalam darah yang dianalisis dari hasil laboratorium, dengan nilai kurang dari 30 ng/mL (Normal:  $\geq 30$  ng/mL) dan tingkat kematian sebagai variabel terikat yang didefinisikan persentase kematian akibat penyakit COVID-19, baik yang defisiensi vitamin D atau tidak defisiensi.

Populasi dalam penelitian ini adalah jurnal yang berasal dari penelitian *randomized control trial* dan *clinical trial* yang diambil dari dua *database*, yaitu *Pubmed* dan *Science direct*. Jurnal yang diambil memiliki keterkaitan dengan judul penelitian yaitu, hubungan defisiensi vitamin D dengan tingkat mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Kriteria inklusi adalah (1) jurnal yang sampelnya terdiri dari pasien dan terdiagnosis COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan berusia 18 tahun keatas, (2) jurnal yang digunakan merupakan jurnal *full-text* (teks lengkap), (3) jurnal yang digunakan merupakan *research article*, (4) jurnal yang digunakan memiliki rentang waktu penelitian antara tahun 2020-2021, (5) jurnal yang memiliki data serum vitamin D dan hubungannya dengan tingkat mortalitas pasien COVID-19, (6) jurnal yang digunakan merupakan jurnal tidak berbayar, (7) jurnal berbahasa inggris. Kriteria eksklusi adalah (1) jurnal *pre-proof*, (2) jurnal *full-text* (teks lengkap) yang tidak bisa diakses.

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*) yang dimulai dari identifikasi jurnal (*identification*), skrining jurnal (*screening*), kelayakan jurnal (*eligibility*), dan hasil pencarian jurnal (*included*).

Identifikasi atau pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan dua *search engine*, yaitu *Pubmed* dan *Science Direct*. Kata kunci yang digunakan selama penelusuran adalah “serum” AND “vitamin D” AND “covid” AND “mortality”. Skrining jurnal dilakukan dengan menyaring atau memilih jurnal yang sesuai dengan judul, abstrak, dan kata kunci. Kelayakan jurnal dilakukan dengan memilih jurnal artikel yang memiliki teks lengkap dan sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Hasil pencarian jurnal berupa jurnal yang memenuhi kriteria inklusi yang ditentukan. Jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dilakukan ekstraksi data.

Data yang dianalisis dalam setiap jurnal adalah judul, lokasi, durasi, rancangan, subjek, kriteria inklusi, kriteria eksklusi, variabel bebas, variabel terkontrol, dan besar sampel. Data-data tersebut dikumpulkan dalam lembar pengumpul data. Data pada penelitian ini akan dianalisis secara naratif untuk mengetahui hubungan defisiensi vitamin D dengan tingkat mortalitas pasien COVID-19 di rumah sakit.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan total 431 pasien COVID-19 dari dua artikel ilmiah yang telah lolos uji kelayakan, yaitu (Angelidi, 2021) dan (Charoenngam, 2021). Seluruh pasien yang terlibat merupakan pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan yang memiliki data atau pernah dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D.

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah subjek penderita COVID-19 pria dan wanita relatif berimbang. Hal ini sesuai dengan penelitian (Jin, 2020) yang menyebutkan bahwa pria dan wanita memiliki risiko dan kerentanan yang sama besar untuk terinfeksi dan menderita COVID-19. Jenis kelamin bukan merupakan sebuah prediktor risiko penularan COVID-19. Meskipun, jenis kelamin dapat mempengaruhi derajat keparahan dan luaran yang ditimbulkan selama menderita penyakit COVID-19.

Studi ini menemukan bahwa sebanyak 266 pasien (61,7%) COVID-19 mengalami defisiensi vitamin D, ditandai dengan hasil pemeriksaan kadar vitamin D kurang dari 30 ng/mL. Beberapa penelitian lain juga mendapatkan temuan serupa bahwa lebih dari 50% pasien COVID-19 mengalami defisiensi vitamin D. Suatu penelitian yang dilakukan di Jhansi, India mendapatkan bahwa sebanyak 58% pasien COVID-19 mengalami defisiensi vitamin D (Jain, 2020). Temuan serupa juga didapatkan oleh Mohan (2020) yang mendapatkan bahwa lebih dari 70% pasien COVID-19 juga mengalami defisiensi vitamin D, ditandai dengan kadar vitamin D kurang dari 20 ng/mL. Bahkan, suatu studi lain di Wuhan, China menemukan bahwa sebanyak 65,1% penderita COVID-19 mengalami defisiensi vitamin D berat dengan kadar vitamin D yang sangat rendah, yaitu kurang dari 12 ng/mL (Luo, 2020). Penelitian mengenai hubungan antara defisiensi vitamin D dengan COVID-19 di Indonesia masih sangat terbatas. Pemeriksaan kadar vitamin D masih bukan merupakan

**Tabel 1.** Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Angelidi (n = 144)	Charoenngam (n = 287)	Total (n = 431)
Jenis Kelamin			
Pria	64 (44,4%)	151 (52,6%)	215 (49,9%)
Wanita	80 (55,6%)	136 (47,4%)	216 (50,1%)
Status Vitamin D			
Normal ( $\geq 30$ ng/mL)	65 (45,14%)	100 (34,84%)	165 (38,28%)
Defisiensi ( $< 30$ ng/mL)	79 (54,86%)	187 (65,16%)	266 (61,72%)
Rerata Usia			
Normal ( $\geq 30$ ng/mL)	69,2 $\pm$ 9,44	66,2 $\pm$ 15,7	
Defisiensi ( $< 30$ ng/mL)	60,0 $\pm$ 17,97		
20 - $< 30$ ng/mL		63,7 $\pm$ 14,3	
$< 20$ ng/mL		55,9 $\pm$ 15,8	

**Tabel 2.** Hasil Penelitian

Penulis	Judul	Jumlah Sampel	n (%)	Tingkat Mortalitas	Nilai p (p < 0,05)
Charoenngam (2021)	Association of Vitamin D Status With Hospital Morbidity and Mortality in Adult Hospitalized Patients With COVID-19	287	187 (65,1%)	32%	0,009
Angelidi (2021)	Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients	144	79 (54,86%)	25,3%	0,02

pemeriksaan penunjang yang rutin dilakukan dalam praktik sehari – hari (Pinzon, 2020).

Defisiensi vitamin D yang terjadi pada penderita COVID-19 dapat disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain berkurangnya frekuensi atau durasi paparan sinar matahari maupun asupan nutrisi yang inadkuat (Mohan, 2020). Kewajiban melakukan isolasi, baik di rumah maupun di fasilitas kesehatan, bagi penderita yang terdiagnosis positif COVID-19 akan membatasi kegiatan diluar ruangan sehingga mengurangi intensitas frekuensi terpapar sinar matahari. Padahal, sinar matahari berperan penting dalam membantu proses konversi *25-hydroxyvitamin D* menjadi kalsitriol yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D (Sakamoto, 2019).

Usia penderita juga dapat berperan dalam menyebabkan tingginya angka defisiensi vitamin D pada pasien COVID-19. Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa penderita COVID-19 yang mengalami defisiensi vitamin D cenderung terjadi pada kelompok usia lanjut. Meskipun Charoenngam melakukan klasifikasi rerata usia secara lebih spesifik berdasarkan derajat defisiensi vitamin D, namun secara keseluruhan didapatkan bahwa penderita COVID-19 yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki usia rerata lebih dari 55 tahun.

Defisiensi vitamin D cenderung lebih sering terjadi pada subjek berusia lanjut karena proses sintesis vitamin D di kulit secara fisiologis mengalami penurunan seiring pertambahan usia (Sakamoto, 2019). Penelitian oleh Boettger (2018) menemukan bahwa defisiensi vitamin D juga sering terjadi pada lansia yang dirawat di rumah sakit (Boettger, 2018).

Penelitian ini mendapatkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dan kematian pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Berbagai manifestasi klinis berat yang diderita oleh pasien COVID-19 dengan defisiensi vitamin D memiliki kecenderungan yang lebih tinggi untuk berujung dengan kematian. Penelitian Angelidi (2021) dan Charoenngam (2021) mendapatkan temuan serupa bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan tingkat kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit ( $p = 0,009$  dan  $p = 0,003$ ). Studi yang dilakukan oleh Campi (2021) juga mendapatkan temuan bahwa pasien COVID-19 dengan defisiensi vitamin D akan memiliki luaran klinis yang lebih buruk, termasuk kematian, meskipun telah mendapatkan perawatan intensif di rumah sakit selama 3 – 36 hari. Kematian yang terjadi paling banyak disebabkan karena *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Penelitian lain di

**Tabel 3.** Status Klinis Pasien COVID-19 dengan Defisiensi Vitamin D

Status Klinis	Nilai p (< 0,05)	
	Angelidi	Charoenngam
Terpasang intubasi / ventilasi mekanik invasif	0,04	0,014
Meninggal	0,009	0,003

Eropa juga mendapatkan temuan yang sama bahwa defisiensi vitamin D berkorelasi kuat dan signifikan terhadap kematian pasien COVID-19 (Pugach, 2021).

Defisiensi vitamin D dapat memperberat kondisi klinis yang dialami oleh pasien COVID-19. Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berkorelasi dengan derajat keparahan pasien COVID-19, ditandai dengan kebutuhan *support* ventilasi mekanik invasif ataupun intubasi ( $p = 0,04$  dan  $p = 0,014$ ). Studi lain juga menemukan bahwa pasien COVID-19 dengan defisiensi vitamin D berhubungan dengan derajat *survival rate* yang buruk, ditandai dengan peningkatan insidensi kebutuhan penggunaan ventilasi mekanik invasif maupun kematian (Radujkovic, 2020). Temuan serupa juga didapatkan pada beberapa penelitian lain. Campi (2021) dalam penelitiannya menemukan bahwa pasien COVID-19 dengan defisiensi vitamin D harus mendapatkan perawatan intensif di *Intensive Care Unit* (ICU) karena membutuhkan *support endotracheal intubation* (ETT) ataupun *Continous Positive Airway Pressure* (CPAP) akibat kegagalan sistem respirasi derajat berat, ditandai dengan gambaran pneumonia dari hasil pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) (Campi, 2021). Sebuah penelitian di Arab Saudi menemukan bahwa 89,5% pasien COVID-19 dewasa yang dirawat di ICU membutuhkan ventilator mekanik (Al Mutair, 2021). Bahkan, suatu studi menemukan bahwa 50 - 97% pasien COVID-19 dewasa yang menggunakan ventilator mekanik berakhir pada kematian (Auld, 2020). Pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan intensif umumnya mengalami pneumonia yang dalam waktu cepat dapat menyebabkan ARDS (Tsai, 2021). Adanya defisiensi vitamin D akan memperberat pneumonia yang terjadi serta berhubungan langsung dan dapat mempercepat terjadinya ARDS (Dancer, 2015). Pneumonia dan ARDS yang terjadi pada pasien COVID-19 merupakan hasil dari terjadinya badai sitokin. Badai sitokin merupakan suatu bentuk disregulasi respons dari sistem imun tubuh (Gursoy, 2021). Disregulasi sistem imun dapat terjadi pada orang dengan defisiensi vitamin D.

Vitamin D merupakan mikronutrien yang penting untuk mengatur fungsi sel-sel imun tubuh (Jayawardena, 2020). Saat tubuh mengalami defisiensi vitamin D, maka akan lebih rentan terjadi disregulasi dari sistem imun dan lebih berisiko mengalami badai sitokin (Jayawardena, 2020). Badai sitokin dapat ditandai dengan berbagai gejala konstitusional, inflamasi sistemik, dan disfungsi multiorgan yang berakibat pada ARDS, koagulopati, dan ensefalopati (Fajgenbaum, 2020).

Pentingnya vitamin D dalam modulasi sistem imun juga didukung secara teori oleh penelitian (Szymczak, 2016) yang mendapatkan bahwa vitamin D memiliki kemampuan menstimulasi respon imun bawaan melalui peningkatan proses kemotaksis, respon fagositosis dari makrofag, dan produksi protein antimikroba seperti katelisinidin. Vitamin D mensupresi imunitas adaptif dengan menghambat maturasi sel dendritik dan menurunkan kemampuan produksi antigen yang dipresentasikan kepada sel CD4. Vitamin D kemudian menghambat proliferasi dan diferensiasi sel CD4 untuk menjadi sel Th1 dan Th17 serta meningkatkan produksi sel Th2 dan Treg. Pada akhirnya, 1,25-(OH)-2D3 menghambat diferensiasi sel plasma, menurunkan produksi IgG dan IgM serta menurunkan proliferasi sel limfosit B (Szymczak, 2016). Penurunan proliferasi sel limfosit B kemudian akan menyebabkan penurunan sekresi sel plasma, yaitu sel yang berperan dalam memproduksi antibodi selama terjadinya infeksi (Skrobot, 2018).

Studi lain menjelaskan bahwa sel dendritik merupakan target utama aktivitas imunomodulasi oleh vitamin D. Vitamin D menekan sitokin sel Th1 dan sel Th17, menginduksi sel Treg, memproduksi IL-4 yang dihasilkan oleh sel Th2, meningkatkan fungsi sel NKT, dan menghambat diferensiasi dan maturasi sel limfosit B. Semua sel limfosit T mengekskresikan VDR (sel B dan sel NKT). Induksi menunjukkan aktivitas sitokin ditingkatkan oleh vitamin D. Sementara itu, tanda inhibisi ditunjukkan oleh aktivitas sitokin dihambat oleh vitamin D (Martens, 2020). Oleh

karena itu, kondisi defisiensi vitamin D berpengaruh terhadap sistem kekebalan tubuh.

Disregulasi respons sistem imun tubuh juga cenderung lebih sering terjadi pada individu berusia tua. Secara fisiologis, usia tua berhubungan dengan penurunan fungsi dari berbagai sistem dan organ tubuh. Pada individu berusia tua, terjadi penurunan fungsi sel *Natural Killer* (sel NK) yang merupakan salah satu regulator penting dalam sistem imun tubuh. Fungsi sel NK yang menurun dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan sistem imun. Respons sistem imun tubuh cenderung terjadi secara berlebihan yang kemudian dapat menyebabkan kegagalan fungsi multiorgan, bahkan kematian. Adanya defisiensi vitamin D juga akan semakin memperberat kondisi disregulasi sistem imun tubuh dan menjadi salah satu faktor penting penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19, termasuk pada penderita berusia tua (Sherwani, 2020).

Hasil penelitian Charoengnam yang secara lebih spesifik mendapatkan temuan bahwa pengaruh defisiensi vitamin D terhadap kematian pasien COVID-19 lebih signifikan terutama pada pasien berusia 65 tahun atau lebih, merupakan salah satu bentuk adanya penurunan kemampuan regulasi sistem imun tubuh. Temuan ini dapat merupakan suatu kombinasi antara usia tua yang semakin diperberat dengan adanya defisiensi vitamin D. Pada individu berusia lebih dari 60 tahun, fungsi sel NK dan respon imun humoral mengalami penurunan sehingga respon imun menjadi tidak seimbang, memicu pelepasan sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$ , dan menyebabkan terjadinya badai sitokin. Kondisi ini yang kemudian dapat menyebabkan individu berusia 65 tahun atau lebih, yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang berusia dibawah 65 tahun (Sherwani, 2020).

Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan risiko yang lebih besar untuk menderita infeksi saluran nafas atas, termasuk pneumonia (Liu, 2021). Derajat defisiensi vitamin D akan menentukan derajat keparahan infeksi saluran

nafas atas yang terjadi (Mamani, 2017). Derajat keparahan infeksi saluran nafas atas yang terjadi pada orang dengan defisiensi vitamin D berkaitan langsung dengan tingkat replikasi virus dan kadar *viral load* yang lebih tinggi (Farnik, 2013). Jumlah virus SARS - CoV - 2 yang menginfeksi (*viral load*) sel tubuh *host* berperan dalam derajat keparahan penyakit. Semakin tinggi *viral load* virus SARS-CoV-2 berkorelasi dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Sehingga, tingkat *viral load* merupakan salah satu prediktor valid terhadap kondisi luaran pasien COVID-19 (Faico-Filho, 2020).

Sel epitel, makrofag alveolar, dan sel dendritik merupakan tiga unit utama yang berperan dalam sistem imunitas bawaan pada saluran nafas. Sel dendritik berada di bawah epitel, sedangkan makrofag terletak di sisi apikal epitel saluran nafas. Sel dendritik dan makrofag berfungsi dalam sistem kekebalan bawaan untuk melawan berbagai patogen yang masuk ke dalam tubuh, termasuk virus. Sistem imun yang lemah yang terjadi pada orang dengan defisiensi vitamin D akan memungkinkan virus bereplikasi lebih masif dan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih signifikan (Qin, 2020). Sebaliknya, reaksi imun yang berlebihan dapat berperan dalam keparahan manifestasi klinis yang terjadi. Produksi sitokin pro inflamasi dengan jumlah yang terlalu banyak dan cepat dalam merespons infeksi dapat menyebabkan peristiwa badai sitokin yang merupakan salah satu penyebab tersering kematian pada pasien COVID-19. Badai sitokin yang terjadi akan menyebabkan ARDS akibat kerusakan jaringan paru masif hingga kegagalan multiorgan yang akan berujung pada kematian (Ragab, 2020). Sistem imun yang seimbang dapat menstabilkan keadaan pasien yang terinfeksi COVID-19. Selain itu, pasien COVID-19 yang asimtomatis terjadi pada orang-orang dengan sistem imun yang seimbang (Le Bert, 2021; Tang, 2020).

Pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 dipercaya dapat memberikan luaran klinis yang lebih baik melalui perbaikan fungsi sistem imun tubuh. Vitamin D meningkatkan

aktivitas imun bawaan dengan menginduksi ekspresi antimikrobal peptida, seperti katelisin dan defensin dan memiliki efek antioksidan terhadap COVID-19 (Grant, 2020). Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan pembentukan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar CRP (Bui, 2021). CRP merupakan indikasi dari badai sitokin. Badai sitokin dapat menyebabkan pneumonia dan ARDS, serta dapat berkontribusi pada kerusakan multiorgan secara cepat (Aygün, 2020).

Penelitian lain menemukan peran potensial vitamin D dalam melindungi cedera paru-paru akut atau sindrom gangguan pernapasan akut pada pasien COVID-19. Mekanisme aksi dari vitamin D yaitu dengan menargetkan sistem renin angiotensin yang tidak seimbang, termasuk ekspresi dan konsentrasi enzim pengubah angiotensin (ACE dan ACE2) (Ferder, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Murdaca (2020) juga menemukan bahwa pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 akan meningkatkan ekspresi reseptor ACE-2 dan memberikan efek protektif terhadap parenkim paru, sehingga dapat mengurangi derajat keparahan akibat COVID-19 (Murdaca, 2020).

## PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara defisiensi vitamin D dengan tingkat mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Defisiensi vitamin D berpengaruh dan memperberat penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh, menyebabkan terjadinya badai sitokin akibat disregulasi sistem imun tubuh, termasuk pada pasien berusia lanjut, menimbulkan manifestasi klinis berat akibat kegagalan fungsi organ, dan dapat berujung pada kematian pada pasien COVID-19.

Pemberian vitamin D dipercaya memiliki prospek dalam upaya pencegahan dari risiko menderitanya COVID-19. Pemberian vitamin D

juga berpotensi mencegah perburukan kondisi sekaligus menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien COVID-19. Meski begitu, terbatasnya jumlah sampel yang terlibat maupun perbedaan nilai tolok ukur yang digunakan menyebabkan kemungkinan masih terdapat bias dari hasil penelitian ini. Penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar diharapkan bisa mendapatkan hasil yang lebih akurat. Masih terbatasnya studi yang meneliti dosis, cara, dan durasi pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 dapat menjadi acuan untuk penelitian yang akan datang dengan harapan hasil yang diperoleh dapat digunakan sebagai rujukan yang relevan dalam upaya menurunkan angka morbiditas dan mortalitas COVID-19, khususnya di Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al Mutair, A., Al Mutairi, A., Zaidi, A.R.Z., Salih, S., Alhumaid, S., Rabaan, A.A., Al-Omari, A. 2021. Clinical Predictors of COVID-19 Mortality Among Patients in Intensive Care Units: A Retrospective Study. *Int. J. Gen. Med.* 14, 3719–3728. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s313757>
- Angelidi, A.M., Belanger, M.J., Lorinsky, M.K., Karamanis, D., Chamorro-Pareja, N., Ognibene, J., Palaiodimos, L., Mantzoros, C.S. 2021. Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clin. Proc.* 96, 875–886. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.001>
- Auld, S.C., Caridi-Scheible, M., Blum, J.M., Robichaux, C., Kraft, C., Jacob, J.T., Jabaley, C.S., Carpenter, D., Kaplow, R., Hernandez-Romieu, A.C., Adelman, M.W., Martin, G.S., Coopersmith, C.M., Murphy, D.J. 2020. ICU and Ventilator Mortality among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019\*. *Crit. Care Med.* <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>
- Aygün, H. 2020. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*



- 393, 1157–1160.  
<https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>
- Boettger, S.F., Angersbach, B., Klimek, C.N., Wanderley, A.L.M., Shaibekov, A., Sieske, L., Wang, B., Zuchowski, M., Wirth, R., Pourhassan, M. 2018. Prevalence and predictors of vitamin D-deficiency in frail older hospitalized patients. *BMC Geriatr.* 18, 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0919-8>
- Brenner, H., Schottker, B. 2020. Vitamin D Insufficiency May Account for Almost Nine of Ten COVID-19 deaths: Time to Act. Comment on: "Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *nutrients* 2020, 12, 2757". *Nutrients* 12, 1–2. <https://doi.org/10.3390/nu12123643>
- Bui, L., Zhu, Z., Hawkins, S., Cortez-Resendiz, A., Bellon, A. 2021. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE Open Med.* 9. <https://doi.org/10.1177/20503121211014073>
- Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., Torlasco, C., Pengo, M.F., Heilbron, F., Soranna, D., Zambon, A., Di Stefano, M., Aresta, C., Bonomi, M., Cangiano, B., Favero, V., Fatti, L., Perego, G.B., Chiodini, I., Parati, G., Persani, L. 2021. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect. Dis.* 21, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06281-7>
- Charoenngam, N., Shirvani, A., Reddy, N., Vodopivec, D.M., Apovian, C.M., Holick, M.F. 2021. Association of Vitamin D Status With Hospital Morbidity and Mortality in Adult Hospitalized Patients With COVID-19. *Endocr. Pract.* 27, 271–278.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., Zhang, L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Dancer, R.C.A., Parekh, D., Lax, S., D'Souza, V., Zheng, S., Bassford, C.R., Park, D., Bartis, D.G., Mahida, R., Turner, A.M., Sapey, E., Wei, W., Naidu, B., Stewart, P.M., Fraser, W.D., Christopher, K.B., Cooper, M.S., Gao, F., Sansom, D.M., Martineau, A.R., Perkins, G.D., Thickett, D.R. 2015. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 70, 617–624. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206680>
- Faico-Filho, K.S., Passarelli, V.C., Bellei, N. 2020. Is higher viral load in SARS-CoV-2 associated with death? *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 103, 2019–2021. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0954>
- Fajgenbaum, D.C., June, C.H. 2020. Cytokine Storm. *N. Engl. J. Med.* 383, 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/nejmra2026131>
- Farnik, H., Bojunga, J., Berger, A., Allwinn, R., Waidmann, O., Kronenberger, B., Keppler, O.T., Zeuzem, S., Sarrazin, C., Lange, C.M. 2013. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Off. J. Am. Assoc. Study Liver Dis.* 58, 1270–1276. <https://doi.org/10.1002/hep.26488>
- Ferder, L., Giménez, V.M.M., Inserra, F., Tajer, C., Antonietti, L., Mariani, J., Manucha, W. 2020. Vitamin D supplementation as a rational pharmacological approach in the COVID-19 pandemic. *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* 319, L941–L948. <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.00186.2020>
- 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, 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Gursoy, B., Surmeli, C.D., Alkan, M., Satici, C., Altunok, E.S., Kamat, S., Demirok, B., Demirkol, M.A., Boru, A. 2021. Cytokine storm in severe COVID-19 pneumonia.pdf. *J. Med. Virol.* 1–7.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N.S., Singh, M., Mahor, S., Narain, S. 2020. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci. Rep.* 10, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
- Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., Ranasinghe, P. 2020. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 14, 367–382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
- Jin, J.M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.F., Han, D.M., Liu, S., Yang, J.K. 2020. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front. Public Heal.* 8, 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
- Le Bert, N., Clapham, H.E., Tan, A.T., Chia, W.N., Tham, C.Y.L., Lim, J.M., Kunasegaran, K., Tan, L.W.L., Dutertre, C.A., Shankar, N., Lim, J.M.E., Sun, L.J., Zahari, M., Tun, Z.M., Kumar, V., Lim, B.L., Lim, S.H., Chia, A., Tan, Y.J., Tambyah, P.A., Kalimuddin, S., Lye, D., Low, J.G.H., Wang, L.F., Wan, W.Y., Hsu, L.Y., Bertoletti, A., Tam, C.C. 2021. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.* 218. <https://doi.org/10.1084/JEM.20202617>
- Liu, N., Sun, J., Wang, X., Zhang, T., Zhao, M., Li, H. 2021. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 104, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.077>
- Liu, Y.C., Kuo, R.L., Shih, S.R. 2020. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed. J.* 43, 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
- Lotfi, M., Hamblin, M.R., Rezaei, N. 2020. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin. Chim. Acta* 508, 254–266.
- Luo, X., Liao, Q., Shen, Y., Li, H., Cheng, L. 2020. with COVID-19 Incidence and Disease Severity 1–6.
- Mamani, M., Muceli, N., Basir, H.R.G., Vasheghani, M., Poorolajal, J. 2017. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: A case-control study. *Int. J. Gen. Med.* 10, 423–429. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S149049>
- Martens, P.J., Gysemans, C., Verstuyf, A., Mathieu, C. 2020. Vitamin d's effect on immune function. *Nutrients* 12, 1–21. <https://doi.org/10.3390/nu12051248>
- Mohan, M., Cherian, J.J., Sharma, A. 2020. Exploring links between Vitamin D deficiency and covid-19. *PLoS Pathog.* 16, 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>
- Murai, I.H., Fernandes, A.L., Sales, L.P., Pinto, A.J., Goessler, K.F., Duran, C.S.C., Silva, C.B.R., Franco, A.S., MacEdo, M.B., Dalmolin, H.H.H., Baggio, J., Balbi, G.G.M., Reis, B.Z., Antonangelo, L., Caparbo, V.F., Gualano, B., Pereira, R.M.R. 2021. 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 - J. Am. Med. Assoc.* 325, 1053–1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>
- Murdaca, G., Pioggia, G., Negrini, S. 2020. Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. *Clin. Mol. Allergy* 18, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00139-0>
- Pinzon, R.T., Angela, Pradana, A.W. 2020. Vitamin D deficiency among patients with COVID-19: case series and recent literature review. *Trop. Med. Health* 48. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00277-w>
- Pugach, I.Z., Pugach, S. 2021. Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from COVID-19 in Europe. *Wien. Klin. Wochenschr.* 133, 403–405. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01833-y>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., Tian, D.-S. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electron. J.* <https://doi.org/10.2139/ssrn.3541136>
- Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M., Merle, U. 2020. Vitamin D deficiency and COVID-19. *Nutrients* 12. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.LET.20.6.9>

- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., Salem, R. 2020. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front. Immunol.* 11, 1–4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Sakamoto, R.R. 2019. Sunlight in Vitamin D Deficiency: Clinical Implications. *J. Nurse Pract.* 15, 282–285. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2019.01.014>
- Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R. 2020. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Sherwani, S., Khan, M.W.A. 2020. Cytokine response in SARS-CoV-2 infection in the Elderly. *J. Inflamm. Res.* 13, 737–747. <https://doi.org/10.2147/JIR.S276091>
- Skrobot, A., Demkow, U., Wachowska, M. 2018. Immunomodulatory role of vitamin D: A review. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2, 13–23. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2018\\_246](https://doi.org/10.1007/5584_2018_246)
- Szymczak, I., Pawliczak, R. 2016. The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator. *Scand. J. Immunol.* 83, 83–91. <https://doi.org/10.1111/sji.12403>
- Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J., Lu, J. 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl. Sci. Rev.* 7, 1012–1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- Tsai, P.H., Lai, W.Y., Lin, Y.Y., Luo, Y.H., Lin, Y.T., Chen, H.K., Chen, Y.M., Lai, Y.C., Kuo, L.C., Chen, S.D., Chang, K.J., Liu, C.H., Chang, S.C., Wang, F. Der, Yang, Y.P. 2021. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J. Chinese Med. Assoc.* 84, 3–8. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000463>
- WHO. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [WWW Document]. *who.int*. URL <https://covid19.who.int/> (accessed 8.23.21).
- Zittermann, A., Pilz, S., Hoffmann, H., März, W. 2016. Vitamin D and airway infections: A European perspective. *Eur. J. Med. Res.* 21, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0208-y>