



## Defisiensi Vitamin D sebagai Salah Satu Faktor Risiko Kematian pada Pasien COVID-19: Studi Tinjauan Pustaka

Syafarudin Nur\*, Mondastri Korib Sudaryo\*\*, Nurul Fajri Widyasari\*

\*Program Studi Magister Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

\*\*Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

### ABSTRACT

**Background:** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a new infectious disease and to date become a global pandemic. COVID-19 has symptoms varies in severity from mild to severe and can be fatal. Vitamin D deficiency could affect individual's immunity and increase the risk of mortality in COVID-19 patients.

**Methods:** We did a literature review study to describe the association between vitamin D deficiency and mortality in COVID-19 patients. Literature search was done using PubMed database with keyword "COVID-19" AND "Vitamin D Deficiency" AND "Outcome". Articles published before June 30<sup>th</sup> 2021 and published in English language were included in this study. Inclusion criteria is case control or cohort study which evaluate association between vitamin D deficiency and mortality in COVID-19 patients.

**Result:** 13 eligible articles which met inclusion and exclusion criteria were included in this study. All subjects in included studies were COVID-19 patients confirmed by laboratory RT-PCR. Mean age of the subjects in included studies were range from 55-79 years old, with proportion of male more than female in most of the studies. 25(OH)D level <20 ng/ml was definition of vitamin D deficiency most often used. Vitamin D deficiency were significantly associated with COVID-19 mortality, with OR in 3 studies range from 3,87-6,84 and HR in 3 studies range from 4,15-14,73.

**Conclusion:** This literature review concluded that vitamin D deficiency had the potency to be risk factor for mortality in COVID-19 patients.

**Keywords:** vitamin D deficiency; outcome; COVID-19

---

\*Penulis korespondensi, maqo19@gmail.com

## Pendahuluan

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* jenis baru, yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2).<sup>1</sup> Sejak awal ditemukan pada akhir 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada akhir 2019 dan akhirnya ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020, COVID-19 telah menjadi masalah kesehatan dunia yang belum terselesaikan hingga saat ini.<sup>2,3</sup> Berdasarkan laporan yang dikeluarkan oleh WHO, jumlah kasus kumulatif COVID-19 di seluruh dunia hingga tanggal 27 Juni 2021 mencapai lebih dari 180 juta orang dengan total kematian kumulatif mencapai lebih dari 3,9 juta orang atau *case fatality rate* (CFR) sebesar 2,17%.<sup>4</sup> Di Indonesia, jumlah kasus kumulatif COVID-19 hingga 27 Juni 2021 mencapai lebih dari 2 juta orang, dengan kasus aktif dilaporkan sebanyak lebih dari 200 ribu orang dan lebih dari 1,8 juta orang dinyatakan sembuh. Angka kematian kumulatif akibat COVID-19 dilaporkan lebih dari 57 ribu orang atau CFR sebesar 2,7%.<sup>5</sup>

Manifestasi klinis COVID-19 dapat berupa tanpa gejala (asimptomatik), sakit ringan, sakit sedang, sakit berat hingga sakit kritis yang dapat berakibat kematian.<sup>1</sup> Sebuah *systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan oleh Biswas *et al.* (2020) mendapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki, usia  $\geq 50$  tahun, dan memiliki penyakit komorbid seperti penyakit ginjal, penyakit serebrovaskuler, penyakit kardiovaskuler, penyakit paru, diabetes, hipertensi, dan kanker berisiko meningkatkan kematian pada pasien COVID-19.<sup>6</sup> Salah satu mekanisme yang dapat terjadi pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 adalah badai sitokin yang dihasilkan karena disregulasi sistem imun. Badai sitokin dapat memicu terjadinya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau sindrom gangguan pernapasan akut yang dapat menyebabkan kematian.<sup>7</sup>

Vitamin D (kalsiferol), selain memiliki fungsi dalam metabolisme kalsium dan fosfat untuk mineralisasi tulang<sup>8</sup>, juga memiliki sifat imunoregulator dan anti inflamasi yang berperan dalam menurunkan kadar sitokin proinflamasi.<sup>9</sup> Sitokin proinflamasi dapat dihasilkan secara berlebihan pada pasien COVID-19 sehingga memicu badai sitokin yang mengakibatkan

hiperinflamasi dan akhirnya menyebabkan gagal multi organ.<sup>10</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Jain *et al.* (2020) terhadap dua kelompok pasien COVID-19 (asimptomatik dan gejala kritis) menunjukkan bahwa kelompok pasien COVID-19 dengan gejala kritis memiliki kadar vitamin D (25-hidroksivitamin D atau 25(OH)D) yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok pasien COVID-19 asimptomatik.<sup>11</sup> Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Huang *et al.* (2020) juga menemukan kadar sitokin plasma yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang dirawat di ruang *intensive care unit* (ICU) dibandingkan dengan yang tidak dirawat di ICU.<sup>12</sup>

Beberapa studi primer dilakukan untuk melihat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19.<sup>13-25</sup> Namun, studi-studi tersebut menunjukkan hasil yang beragam. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19 berdasarkan hasil-hasil studi primer yang telah dipublikasikan di jurnal internasional. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan informasi dan masukan dalam penanganan pasien COVID-19 di Indonesia.

## Metode

Penelitian ini adalah studi tinjauan pustaka (*literature review*) yang meringkas dan membandingkan hasil penelitian tentang hubungan defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19. Pencarian artikel dilakukan melalui basis data *Pubmed* dan artikel yang dipilih adalah studi observasional yang menggambarkan hubungan defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19, diterbitkan sebelum tanggal 30 Juni 2021 dan terbit dalam Bahasa Inggris. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel adalah “COVID-19” AND “Vitamin D Deficiency” AND “Outcome”.

Populasi pada studi tinjauan pustaka ini adalah pasien COVID-19 yang terkonfirmasi dengan pemeriksaan *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR). Paparan berupa defisiensi vitamin D dan studi ini menilai kematian pada pasien COVID-19. *Outcome* utama yang dinilai pada penelitian ini adalah

kematian. Namun, jika pada artikel yang didapat dalam pencarian juga dilakukan penilaian hubungan antara defisiensi vitamin D dengan *outcome* yang lain, maka *outcome* tersebut juga akan dimasukkan ke dalam ringkasan hasil studi. Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi adalah penelitian yang melihat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19, merupakan penelitian observasional dengan desain studi kohort atau kasus kontrol, dipublikasikan dalam Bahasa Inggris di jurnal ilmiah dan sudah melalui proses *peer review*. Kriteria eksklusi adalah penelitian yang tidak menyertakan nilai ukuran asosiasi antara vitamin D dan kematian, penelitian yang menggambarkan data prevalensi, studi tinjauan pustaka, meta-analisis, dan studi potong lintang.

Artikel yang terpilih kemudian akan diringkas karakteristik dan hasil penelitiannya, disajikan dalam tabel dan dibandingkan. Studi tinjauan pustaka ini membandingkan hasil secara kualitatif dan tidak dilakukan analisis statistik meta-analisis.

## Hasil

Berdasarkan metode pencarian yang telah dijelaskan di atas, terdapat 13 artikel yang dipilih dalam studi tinjauan pustaka ini.<sup>13-25</sup> Ringkasan karakteristik penelitian dari studi yang dipilih dapat dilihat di tabel 1. Rata-rata subjek penelitian berada pada usia 55-79 tahun, dengan proporsi laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Desain penelitian yang paling banyak digunakan adalah studi kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang dirawat inap dan pemeriksaan vitamin D dilakukan saat masuk rawat inap atau <48 jam setelah konfirmasi diagnosis COVID-19. Definisi defisiensi vitamin D yang digunakan berbeda pada masing-masing penelitian, dengan kadar 25(OH)D <20 ng/mL merupakan definisi defisiensi vitamin D yang paling banyak digunakan. Beberapa studi mencantumkan kadar 25(OH)D dalam ng/mL, sementara studi lain mencantumkan kadar 25(OH)D dalam nmol/L. Nilai konversi 1 ng/mL = 2,5 nmol/L.<sup>8</sup>

Artikel yang dipilih merupakan studi yang melihat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19.

Beberapa studi juga melihat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan perawatan di ruang intensif (*Intensive Care Unit/ICU*), tindakan intubasi, tindakan ventilasi mekanis invasif, perubahan *X-ray thorax*, terapi pengganti ginjal, gagal napas hipoksemia akut, dan, kerusakan paru-paru berat. Sebagian besar studi menggunakan kadar vitamin D normal sebagai referensi dan melihat defisiensi vitamin D sebagai faktor risiko terjadinya kematian, dengan *odds ratio* (OR) berkisar antara 1,40-6,84 baik yang sudah dikontrol dengan variabel lain ataupun yang tidak dikontrol. Studi yang menampilkan *hazard ratio* (HR) menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko terhadap kematian dengan rentang HR 4,15-14,73. Selain sebagai faktor risiko kematian, defisiensi vitamin D juga merupakan faktor risiko terhadap perawatan di ICU dengan aHR 3,0. Defisiensi vitamin D juga meningkatkan kebutuhan terhadap intubasi dengan aHR 2,0 dan ventilasi mekanis dengan OR 4,15 dan aHR 6,12. Selain itu, defisiensi juga meningkatkan risiko gagal napas hipoksemia akut dengan aOR 2,48.

Dari 13 studi yang diambil, 7 studi<sup>13-16,22,24,25</sup> menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya kematian pada pasien COVID-19. Terdapat 4 studi<sup>17,19,21,23</sup> yang menggunakan kadar vitamin D (25(OH)D) yang rendah sebagai nilai referensi. Dari 4 studi tersebut, terdapat 2 studi, yaitu studi Angelidi *et al.* (2021) dan Campi *et al.* (2021) yang signifikan secara statistik menunjukkan hubungan bahwa peningkatan kadar vitamin D merupakan faktor protektif terhadap kematian dengan risiko berturut-turut aOR 0,91 dan RR 0,96<sup>17,19</sup>. Satu studi, yaitu studi Szeto *et al.* (2021) tidak menunjukkan hubungan dengan aOR 1,00 dan 1 studi lainnya (Cereda *et al.*, 2020) menunjukkan peningkatan kadar vitamin D berisiko meningkatkan kematian sebesar 1,73 kali<sup>21,23</sup>. Terdapat pula 1 studi, yaitu studi Abrishami (2021) yang menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D memberikan faktor protektif terhadap kerusakan paru-paru berat dengan aOR 0,96<sup>24</sup>. Ringkasan dan perbandingan hasil masing-masing studi ditunjukkan pada tabel 2.

**Tabel 1. Karakteristik Studi**

Penulis Pertama	Tahun	Negara	Desain Studi	Besar Sampel	Usia (tahun)	Jenis kelamin (laki-laki / perempuan)	Defisiensi Vitamin D	Jumlah Subjek Defisiensi Vitamin D
Alguwaihes	2020	Arab Saudi	Kohort Retrospektif	150	55 (19 – 101)	Tidak Ada Keterangan	25(OH)D < 12,5 nmol/L	7
Macaya	2020	Spanyol	Kohort Retrospektif	80	63 (50-72) pada <i>non-severe</i> COVID-19; 75 (66-94) pada <i>severe</i> COVID-19	35/45	25(OH)D <20 ng/ml atau 50 nmol/l	45
Radujkovic	2020	Jerman	Kohort Prospektif	185	58 (47-67) pada yang non defisiensi vitamin D; 66 (53-78) pada yang defisiensi vitamin D	95/90	25(OH)D <12 ng/ml atau <30 nM)	41
Baktash	2020	UK	Kohort Prospektif	70	81,1±7,23 pada yang vitamin D normal; 79,5±9,52 pada yang defisiensi vitamin D	42/28	25(OH)D ≤30 nmol/L	39
Campi	2021	Italia	Kohort Prospektif	155	57,5 (51-86,5) pada <i>mild</i> COVID-19; 66,7 (56,1-77,4) pada <i>severe</i> COVID-19	101/54	25(OH)D ≤20 ng/mL	70
Diaz-Curiel	2021	Spanyol	Kohort Retrospektif	1549	71,2±16,2 pada perawatan non ICU; 59,1±10,7 pada yang membutuhkan ICU	835/714	25(OH)D <20 ng/mL	1017
Angelidi	2021	Amerika Serikat	Kohort Retrospektif	144	68 (63,5-76) pada yang tidak defisiensi vitamin D; 60 (48-72) pada yang defisiensi vitamin D	64/80	25(OH)D <30 ng/mL	79
Mazziotti	2021	Italia	Kohort Retrospektif	348	68 (26-95)	118/43	25(OH)D <12 ng/mL	161
Szeto	2021	Amerika Serikat	Kohort Retrospektif	93	64 (26-36) pada yang tidak defisiensi vitamin D; 58 (36-74) pada yang defisiensi vitamin D	44/49	25(OH)D <20 ng/mL	35
De Smet	2021	Belgia	Kohort Retrospektif	186	69 (52-80)	109/77	25(OH)D <20 ng/mL	109
Cereda	2021	Italia	Kohort Prospektif	129	77 (65,0-85,0)	70/59	25(OH)D <20 ng/mL	99
Abrishami	2021	Iran	Kohort Retrospektif	73	55,18±14,98	47/26	25(OH)D <25 ng/mL	73
Bychinin	2021	Rusia	Kohort Retrospektif	40	61 (52,5-80)	20/20	25(OH)D ≤9,9 ng/mL	14

**Tabel 2. Ringkasan dan Perbandingan Hasil Studi**

Author (Tahun)	Pajanan	Outcome yang Dinilai, Ukuran Asosiasi (IK95%)	Variabel Lain yang Dikontrol
Alguwaihes (2020)	Defisiensi vitamin D	Kematian: aHR 7,0 (1,7-28,2) p = 0,007 Perawatan ICU: aHR 3,0 (0,7-13,4) p = 0,16 Intubasi: aHR 2,0 (0,4-10,1) p = 0,39	Usia, Jenis Kelamin, dan IMT
Macaya (2020)	Defisiensi vitamin D	COVID 19 Berat (kematian, perawatan di ICU, dan penggunaan aliran oksigen yang lebih tinggi daripada kanul oksigen): aOR 3,2 (0,9-11,4), p = 0,07	Usia, Jenis Kelamin, Obesitas, Penyakit Jantung, dan Penyakit Ginjal
Radujkovic (2020)	Defisiensi Vitamin D	Kematian: aHR 14,73 (4,16-52,19) p<0,001 IMV/D = <i>need for invasive mechanical ventilation and/or death</i> (komposit: penggunaan ventilasi mekanis invasif dan/atau kematian): aHR 6,12 (2,79-13,42) p<0,001	Usia, Jenis Kelamin, Penyakit Komorbid (Penyakit Jantung, Diabetes, Penyakit Ginjal Kronis, Penyakit Paru Kronis, dan Keganasan Aktif atau Riwayat)
Baktash (2020)	Defisiensi Vitamin D	Kematian: OR 1,40 (0,36-5,47) p = 0,5 Kebutuhan Ventilasi: OR 4,15 (1,05-16,34) p = 0,042 Perubahan X-ray Thorax: OR 1,13 (0,39-3,28) p = 0,82	Tidak Ada Keterangan
Campi (2021)	Kadar 25(OH)D*	Perawatan di ICU: RR 0,989 (0,981-0,997) p= 0,011 Kematian: RR 0,961 (0,937-0,985) p=0,002	Usia, Jenis Kelamin, Diabetes, Kadar Interleukin-6, Kadar C-Reactive Protein, Kadar Laktat Dehidrogenase, Hitung Sel Neutrofil, Hitung Limfosit, dan Hitung Trombosit
Diaz-Curiel (2021)	Kadar 25(OH)D*	Perawatan di ICU: RR 0,97 (0,94-0,99) p = 0,007 Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok terhadap kejadian kematian.	Usia dan Jenis Kelamin
Angelidi (2021)	Kadar 25(OH)D*	Kematian: aOR 0,91 (0,85-0,97) p = 0,003 Kebutuhan Ventilasi Mekanis Invasif: aOR 0,94 (0,91-0,98) p = 0,004	Usia, Indeks Masa Tubuh, Asal Rumah Sakit, Jenis Kelamin, Merokok, Gagal Jantung, Penyakit Arteri Koroner, Diabetes, Hipertensi, Kadar C-Reactive Protein, dan Kortikosteroid
Mazziotti (2021)	Defisiensi Vitamin D	Gagal Napas Hipoksemia Akut: aOR 2,48 (1,29-4,74) p = 0,006 Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok terhadap kejadian kematian. Tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kebutuhan ventilasi.	Jenis Kelamin, Usia, Indeks Masa Tubuh, Interleukin-6, D-Dimer, C-Reactive Protein, dan Ferritin
Szeto (2021)	Kadar 25(OH)D*	Kematian: aOR 1,00 (0,96-1,04) p = 0,90 Pernah Diintubasi: aOR 0,98 (0,93-1,03) p = 0,40 Terapi Pengganti Ginjal (Hemodialisis atau CVVH = <i>Continuous Veno-Venous Hemofiltration</i> ): aOR 1,00 (0,95-1,04) p = 0,81	Usia, Jenis Kelamin, dan Penyakit Paru
De Smet (2021)	Defisiensi Vitamin D	Kematian: OR 3,87 (1,30-11,55) p<0,05	Usia, Jenis Kelamin, Penyakit Paru Kronis, Penyakit Arteri Koroner, Diabetes, <i>Computed Tomography (CT) stage</i> (I, II, III), dan <i>CT severity score</i> (0-25)
Cereda (2021)	Kadar 25(OH)D**	Kematian: aOR 1,73 (1,11-2,69) p = 0,016 (OR pada skala logaritmik kontinu)	Dilakukan <i>adjusted</i> oleh usia, Ln C-Reactive Protein, Penyakit Jantung Iskemik, dan Pneumonia Berat
Abrishami (2021)	Defisiensi Vitamin D	<i>Severe lung involvement</i> : aOR 0,96 (0,93-0,98) p = 0,04 Kematian: aOR 6,84 (1,55-30,19) p = 0,01 ( <i>Logistic Model</i> ) Kematian: aHR 4,15 (1,07-16,19) p = 0,04 ( <i>Cox Model</i> )	Usia, Jenis Kelamin, dan Penyakit Komorbid
Bychinin (2021)	Defisiensi Vitamin D	Kematian: OR 5,63 (1,35-23,45) p = 0,018	Tidak Ada Keterangan

\*) Peningkatan kadar 25(OH)D memberikan efek protektif terhadap *outcome* yang dinilai.

\*\*\*) Peningkatan kadar 25(OH)D meningkatkan risiko kematian.

## Pembahasan

Dalam penelusuran pustaka yang telah dilakukan, terdapat 13 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan dipilih dalam studi tinjauan pustaka ini.<sup>13-25</sup> Sebagian besar studi berasal dari negara-negara di Eropa. Ringkasan karakteristik utama dari studi yang dipilih dapat dilihat di Tabel 1. Seluruh studi yang didapatkan merupakan studi kohort, dengan sebagian besar studi berupa kohort retrospektif.<sup>13-14,18-22,24,25</sup> Studi kohort merupakan desain studi observasional yang paling dapat menggambarkan hubungan antara dua variabel.

Rata-rata subjek penelitian berada pada usia 55-79 tahun dengan sebagian besar studi memiliki proporsi subjek laki-laki lebih besar daripada perempuan.<sup>15-18,22-24</sup> Hal ini sejalan dengan meta-analisis yang menunjukkan bahwa laki-laki memiliki risiko lebih besar untuk terinfeksi COVID-19.<sup>26</sup> Hubungan antara jenis kelamin dengan infeksi COVID-19 berkaitan dengan ekspresi *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang lebih tinggi pada laki-laki, sehingga laki-laki lebih berisiko terinfeksi COVID-19.<sup>27</sup>

Kematian adalah *outcome* utama yang dinilai dalam studi tinjauan pustaka ini. Studi yang melihat hubungan antara vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19 menunjukkan hasil yang beragam.<sup>13-25</sup> Studi yang menggambarkan bahwa defisiensi vitamin D secara signifikan merupakan faktor risiko kematian memiliki kisaran nilai aOR 3,87-6,84 dan nilai aHR 4,15-14,73.<sup>13,15,22,24,25</sup> Hubungan antara kadar vitamin D dengan kematian juga digambarkan memiliki hubungan yang berkebalikan. Peningkatan kadar vitamin D secara signifikan berkaitan dengan penurunan kematian. Studi Angelidi *et al.* (2021) menunjukkan hubungan bahwa peningkatan kadar vitamin D merupakan faktor protektif terhadap kematian dengan aOR 0,91, yang berarti bahwa peningkatan kadar vitamin D mampu menurunkan 9% risiko terjadinya kematian<sup>19</sup>. Demikian halnya dengan studi Campi *et al.* (2021) yang signifikan secara statistik menunjukkan hubungan bahwa peningkatan kadar vitamin D merupakan faktor protektif terhadap kematian dengan RR 0,961<sup>17</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar vitamin D mampu menurunkan 9% risiko terjadinya kematian. Hasil ini sejalan dengan meta-analisis

yang telah dilakukan sebelumnya.<sup>29</sup> Namun di antara studi yang dipilih, terdapat studi yang menggambarkan hasil yang tidak signifikan pada hubungan defisiensi vitamin D dengan kematian pasien COVID-19.<sup>16,18,20,21</sup> Perbedaan hasil ini dapat berkaitan dengan jumlah sampel, jumlah variabel lain apa saja yang ikut dikontrol serta perbedaan waktu pengukuran kadar vitamin D. Hasil yang berlawanan dengan sebagian besar studi didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Cereda *et al.* (2021) yang menggambarkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor protektif terhadap kematian pasien COVID-19.<sup>22</sup> Hasil ini disebabkan karena subjek pada penelitian tersebut terdiri dari usia tua dengan penyakit komorbid sehingga angka kematian tinggi pada kedua kelompok sehingga dapat menimbulkan bias.

Seperti pada penyakit lainnya, sistem kekebalan yang berfungsi dalam melawan SARS-CoV-2 berasal dari sistem kekebalan bawaan dan adaptif.<sup>7</sup> Vitamin D (kalsiferol) memiliki 2 bentuk mayor, yaitu vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) yang bersumber dari diet dan vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) yang diproduksi di kulit manusia yang berasal dari 7-dehidrokolesterol.<sup>8</sup> Produksi vitamin D di kulit oleh paparan sinar ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang 280-315 nm adalah sumber utama vitamin D.<sup>9</sup> Vitamin D kemudian mengalami reaksi enzimatik di hati dan diubah menjadi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) atau disebut juga *kalsidiol* atau *kalsifediol*.<sup>8</sup> 25(OH)D adalah bentuk vitamin D yang paling banyak bersirkulasi, dengan waktu paruh selama 2-3 minggu, dan digunakan dalam menentukan seseorang mengalami defisiensi vitamin D atau tidak. 25(OH)D mencerminkan gabungan vitamin D yang berasal dari diet dan produksi di kulit. Defisiensi vitamin D ditentukan dengan kadar 25(OH)D <20 ng/mL.<sup>28</sup>

Selanjutnya, 25(OH)D akan diubah di ginjal menjadi hormon yang aktif yaitu kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D atau 1,25(OH)<sub>2</sub>D).<sup>8</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D berperan dalam sistem kekebalan bawaan (lini pertahanan pertama) dalam melawan patogen dengan menginduksi peptida antimikroba seperti katalisidin. Substansi ini berperan dalam menghancurkan dan membersihkan virus melalui perekrutan neutrofil, monosit/makrofag, dan sel dendritik yang kemudian membunuh dan membersihkan

patogen, dan memulai respon kekebalan adaptif. Respon kekebalan bawaan jika terjadi secara kronis dapat menyebabkan badai sitokin.<sup>7</sup> Badai sitokin akan menyebabkan terjadinya *acute respiratory distress syndromme* ARDS, inflamasi sistemik, dan gagal multi organ.<sup>10</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D berfungsi untuk membatasi respons kekebalan bawaan kronis yang dapat memicu badai sitokin tersebut.<sup>7</sup>

Selain berperan dalam sistem kekebalan bawaan, vitamin D juga berperan dalam sistem kekebalan adaptif. Walaupun sistem kekebalan adaptif membutuhkan waktu yang lebih lama untuk berkembang, sistem kekebalan adaptif memiliki kemampuan yang lebih spesifik dan kuat dalam melawan patogen yang masuk. Namun demikian, respon yang berlebihan terhadap patogen juga dapat berakibat merusak. Pada proses ini, 1,25(OH)<sub>2</sub>D berperan membatasi pematangan sel dendritik dan kemampuannya dalam mempresentasikan antigen ke sel T, dan menggeser profil sel T dari subset T-helper 1 (Th1) dan T-helper 17 (Th17) proinflamasi menjadi subset T-helper 2 (Th2) dan *regulatory* T (Treg), yang menghambat proses proinflamasi.<sup>7</sup>

Perbedaan hasil baik antara studi yang dipilih dalam penelitian ini maupun dengan studi tinjauan pustaka yang dilakukan sebelumnya berkaitan dengan perbedaan nilai kadar dalam menentukan definisi defisiensi vitamin D, perbedaan waktu dalam pengukuran kadar vitamin D, perbedaan jumlah sampel dan perbedaan variabel-variabel yang turut serta di kontrol pada masing-masing penelitian.

Keterbatasan studi tinjauan pustaka ini adalah basis data yang digunakan hanya menggunakan 1 basis data jurnal yaitu *PUBMED* dan hanya mengambil studi yang dipublikasi dalam Bahasa Inggris, sehingga terdapat studi-studi lain yang mungkin tidak dimasukkan ke dalam tinjauan pustaka ini. Pada studi ini juga tidak dilakukan analisis statistik meta-analisis sehingga studi ini hanya bisa menggambarkan hasil penelitian, namun tidak bisa mendapatkan nilai estimasi gabungan (*pooled estimate*) hubungan defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19.

COVID-19 hingga saat ini masih terus berkembang, mengalami peningkatan jumlah kasus dan terjadi mutasi dari virus SARS-CoV-2. Meskipun telah dilakukan studi meta-analisis

sebelumnya terkait hubungan defisiensi vitamin D dengan kematian pada pasien COVID-19, namun studi tersebut hanya menggunakan studi di tahun 2020.<sup>29,30</sup> Mengingat bahwa COVID-19 adalah penyakit baru yang masih terus berkembang, perlu dilakukan tinjauan terhadap pustaka-pustaka terbaru. Kelebihan studi tinjauan pustaka ini, yaitu turut menyertakan studi terbaru yang dipublikasikan di tahun 2021.

## Kesimpulan

Defisiensi vitamin D meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19. Namun demikian, masih terdapat faktor lain yang juga berperan sebagai faktor risiko kematian pada pasien COVID-19, seperti usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, dan penyakit komorbid. Tinjauan pustaka ini dapat menjadi data dasar dan masukan kepada fasilitas kesehatan untuk melakukan skrining defisiensi vitamin D pada pasien COVID-19 untuk mencegah terjadinya kematian.

## Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI. 2020. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19) Revisi Ke-5*. [https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/REV-05\\_Pedoman\\_P2\\_COVID-19\\_13\\_Juli\\_2020\\_1.pdf](https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020_1.pdf).
2. World Health Organization. 2020. *Novel Coronavirus (2019-NCoV) Situation Report - 1*.
3. World Health Organization. 2020. *Coronavirus Disease 2019 Situation Report 51 - 11<sup>th</sup>*.
4. World Health Organization. 2021. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update 46*.
5. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. 2021. *Analisis Data COVID-19 Indonesia*
6. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. 2021. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy*. 64(1):36-47. doi:10.1159/000512592
7. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. 2020. Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 133-147. doi:10.1530/EJE-20-

- 0665
8. IOM (Institute of Medicine). 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. (Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del, eds.). Washington DCdoi:10.17226/13050
  9. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. 2020. Exploring links between Vitamin D deficiency and covid-19. *PLoS Pathog.* 16(9):1-6. doi:10.1371/journal.ppat.1008874
  10. Muniyappa R, Gubbi S. 2020. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 318(5):E736-E741. doi:10.1152/ajpendo.00124.2020
  11. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, 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):1-8. doi:10.1038/s41598-020-77093-z
  12. Huang C, Wang Y, Li X, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
  13. Alguwaihes AM, Al-Sofiani ME, Megdad M, et al. 2020. Diabetes and Covid-19 among hospitalized patients in Saudi Arabia: a single-centre retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.*19(1). doi:10.1186/S12933-020-01184-4
  14. Macaya F, Espejo C, Valls A, et al. 2020. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp.* 37(5):1039-1042. doi:10.20960/NH.03193
  15. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. 2020. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients.* 12(2757):1-13. doi:10.3390/nu12092757
  16. Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. 2021. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* 97(1149):442-447. doi:10.1136/POSTGRADMEDJ-2020-138712
  17. Campi I, Gennari L, Merlotti D, et al. 2021. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect Dis.* 21(566):1-13. doi:10.1186/s12879-021-06281-7
  18. Diaz-curiel M, Cabello A, Arboiro-pinel R, Mansur L. 2021. The relationship between 25(OH) vitamin D levels and COVID-19 onset and disease course in Spanish patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 212:1-6. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105928
  19. Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, et al. 2021. Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 96(4):875-886. doi:10.1016/j.mayocp.2021.01.001
  20. Mazziotti G, Lavezzi E, Brunetti A, et al. 2021. Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19. *J Endocrinol Invest.* doi:10.1007/S40618-021-01535-2
  21. Szeto B, Zucker JE, LaSota ED, et al. 2021. Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocr Res.*46(2):66-73. doi:10.1080/07435800.2020.1867162
  22. Cereda E, Bogliolo L, Klersy C, et al. 2020. Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. *Clin Nutr.* 40:2469-2472. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.055
  23. Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P, et al. 2021. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *Eur J Nutr.* 60(4):2249-2257. doi:10.1007/s00394-020-02411-0
  24. Bychinin M V, Klypa T V, Mandel IA, et al. 2021. Low Circulating Vitamin D in Intensive Care Unit-Admitted COVID-19 Patients as a Predictor of Negative Outcomes. *J Nutr.* 00:1-7. doi:10.1093/jn/nxab107
  25. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. 2021. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated with COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol.* 155:381-388. doi:10.1093/ajcp/aqaa252
  26. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. 2021. Demographic risk factors for COVID-19



- infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 11:1-10. doi:10.1136/bmjopen-2020-044640
27. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. 2020. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 41(19):1810-1817. doi:10.1093/eurheartj/ehaa373
  28. Holick MF. 2009. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. *Ann Epidemiol*.;19(2):73-78. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
  29. Wang Z, Joshi A, Leopold K, et al. 2021. Association of Vitamin D Deficiency with COVID-19 Infection Severity: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1-7. doi:10.1111/cen.14540
  30. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, Zein O El, Rahme M, Fuleihan GE-H. 2021. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 119:154753. doi:10.1016/J.METABOL.2021.154753

