

Journal of Comprehensive Science
p-ISSN: 2962-4738 e-ISSN: 2962-4584
Vol. 1 No. 3 Oktober 2022

**PERAN VITAMIN D DALAM MENINGKATKAN RESPONS IMUNITAS
TERHADAP INFEKSI SARS-COV-2**

Diah Dwi Utami, Andi Yasmon
Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Email: diah.dwiutm@gmail.com

Abstrak

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) perdana ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina sebagai gangguan pernapasan akut. Etiologi karena varian baru SARS-CoV (SARS-CoV-2). Infeksi manusia dengan SARS-CoV-2 biasanya dikaitkan dengan penyakit pernapasan ringan hingga berat, bermanifestasi sebagai demam tinggi, peradangan parah, batuk serta disfungsi organ dalam, dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Bentuk aktif vitamin D memberikan aktivitas pada respons imun bawaan dan didapat serta stabilitas membran endotel. Vitamin D adalah pengatur utama sistem renin-angiotensin yang digunakan oleh virus ini untuk masuk ke sel penjamu. Vitamin D meningkatkan produksi alami peptida anti mikroba dan mengaktifkan sel pertahanan seperti makrofag untuk mendegradasi SARS-CoV-2. Vitamin D memodulasi berbagai mekanisme sistem imunitas untuk menahan virus yang mencakup meredam masuk dan bereplikasi serta mengurangi konsentrasi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan konsentrasi sitokin anti-inflamasi. Namun literatur belum seluruhnya setuju akan hipotesis ini sehingga perlu dibuktikan dengan uji klinis dan dikaji lebih dalam lagi.

Kata Kunci : SARS-CoV-2, COVID-19, vitamin D, respons imun, sitokin

Abstract

The inaugural Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was discovered in Wuhan, Hubei Province, China as an acute respiratory disorder. Etiology due to a new variant of SARS-CoV (SARS-CoV-2). Human infection with SARS-CoV-2 is usually associated with mild to severe respiratory illness, manifesting as high fever, severe inflammation, coughing as well as internal organ dysfunction, and can even lead to death. The active form of vitamin D provides activity to innate and acquired immune responses and endothelial membrane stability. Vitamin D is the main regulator of the renin-angiotensin system used by this virus to enter the cells. Vitamin D increases the natural production of anti-microbial peptides and activates defense cells such as macrophages to degrade SARS-CoV-2. Vitamin D modulates various immune system mechanisms to contain the virus which includes dampening entry and replication as well as reducing the concentration of pro-inflammatory cytokines and increasing the concentration of anti-inflammatory cytokines. However, the literature does not entirely agree with this hypothesis so it needs to be proven by clinical trials and studied more deeply..

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vitamin D, immune response, cytokines

Pendahuluan

Hubei, Cina sebagai gangguan pernapasan akut. Etiologi karena varian baru SARS-CoV (SARS-CoV-2).³⁰ SARS-CoV-2 ini sudah menyerang lebih dari 36,5 juta manusia dan per 8 Oktober 2020 angka kematian mencapai lebih dari satu juta nyawa di seluruh dunia. Virus ini berkembang pesat menyebar ke seluruh Cina dan telah ditularkan ke 213 negara atau wilayah lain di penjuru dunia. Virus ini terus berkembang dan menyebar melalui pembawa tanpa gejala kemudian menjadi wabah. Pada 31 Desember 2019, World Health Organization (WHO) menyatakan keadaan genting global mengenai wabah SARS-CoV-2 ini. Pada 24 Februari 2020, WHO mengakui bahwa SARS-CoV-2 berpotensi menyebar secara global dan menyebabkan wabah pandemi. Pada 11 Maret 2020, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi. Ditilik pada data WHO pada 3 November 2021, kasus total global COVID-19 sebanyak 246.951.274 kasus. di wilayah Asia Tenggara sebanyak 44.005.474 kasus, sedangkan di Indonesia sebanyak 4.245.373 kasus.

Coronavirus termasuk dalam subfamili coronavirinae dari keluarga coronaviridae, dalam ordo nidovirales. Subfamili Coronavirinae terdiri dari alphacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus dan gammacoronavirus, dengan strain SARS-CoV-2 yang diklasifikasikan di bawah genus betacoronavirus.⁴⁴ Kelelawar, tikus, ayam, anjing, kucing, kuda, dan unta telah dilaporkan sebagai reservoir hewan dari Coronavirus. Baru-baru ini, virus ini telah mengembangkan kemampuan untuk memulai epidemi dengan beradaptasi dengan manusia melalui transmisi zoonosis. Hingga saat ini, penelitian telah melaporkan tujuh jenis virus corona manusia yang berbeda. Empat jenis virus corona yang umum, termasuk 229E, NL63, OC43 dan HKU1, diketahui menyebabkan infeksi saluran pernapasan ringan di seluruh dunia.¹⁴ Coronavirus yang sebelumnya diketahui menginfeksi hewan kemudian berevolusi dan beradaptasi untuk menginfeksi manusia, sehingga mengakibatkan munculnya virus baru dan menimbulkan wabah pandemi.⁶

Infeksi manusia dengan SARS-CoV-2 biasanya dikaitkan dengan penyakit pernapasan ringan hingga berat, bermanifestasi sebagai demam tinggi, peradangan parah, batuk serta disfungsi organ dalam, dan bahkan dapat menyebabkan kematian.¹⁰ Respons imun terhadap SARS-CoV-2 sangat penting untuk mengendalikan dan menyingkirkan infeksi.¹⁹ Selain faktor imunitas, terdapat pula faktor nutrisi yang dapat mengendalikan respons imun, salah satu dari nutrisi tersebut adalah vitamin D.

Bentuk aktif dari vitamin D3 yang disebut calcitriol adalah hormon pluripoten yang penting sebagai modulator pada imunitas bawaan dan didapat.⁴ Vitamin D dapat pula menghentikan respons hiper-inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan, terutama di jaringan paru-paru. Meningkatnya kadar vitamin D berhubungan dengan kadar interleukin-6 (IL-6), IL-6 ini adalah penanda yang meregulasi badai sitokin yang terjadi.

Bersumber dari Electronic Health Record of University of Chicago Medicine, ditemukan kadar vitamin D yang lebih rendah pada orang yang di tes infeksi SARS-CoV-2 dan mereka ini lebih mungkin positif terinfeksi. Pengujian kohort retrospektif yang dilakukan untuk menguji status vitamin D sebelum terpapar dihubungkan dengan hasil tes positif infeksi SARS-CoV-2. Simpulan yang didapat yaitu tampaknya status kadar vitamin D mempunyai peran dalam hal ini.

Telah dibuktikan vitamin D dapat mengurangi infeksi virus pernapasan lainnya, terutama pada pasien yang defisiensi vitamin D. Namun di lain pihak ada pula literatur yang menolak hubungan antara kekurangan vitamin D dan infeksi virus pernapasan. Dengan demikian dapat dieksplorasi peran vitamin D dalam meningkatkan respons

imunitas terhadap infeksi SARS-CoV-2 juga pendapat lain yang menolak temuan tersebut..

Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode deskriptif kualitatif (Yuliani, 2018). Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data kualitatif, yang dikategorikan menjadi dua jenis, yaitu data primer dan data sekunder. Sumber data diperoleh melalui teknik penelitian kepustakaan (*library study*) yang mengacu pada sumber yang tersedia baik online maupun offline seperti: jurnal ilmiah, buku dan berita yang bersumber dari sumber terpercaya. Sumber-sumber ini dikumpulkan berdasarkan diskusi dan dihubungkan dari satu informasi ke informasi lainnya. Teknik pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasi, wawancara dan penelitian. Data ini dianalisis dan kemudian ditarik kesimpulan.

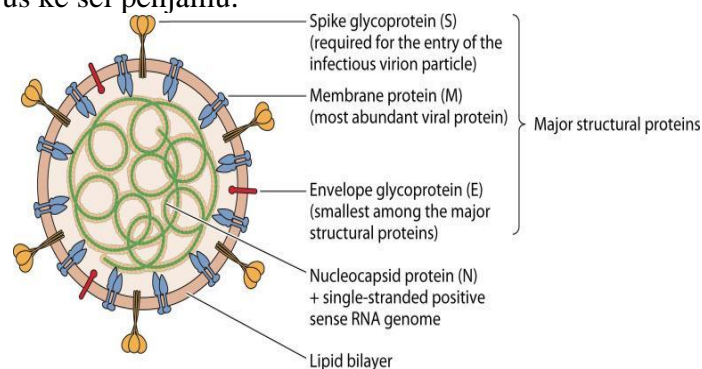
Hasil dan Pembahasan

A. Definisi SARS-CoV-2

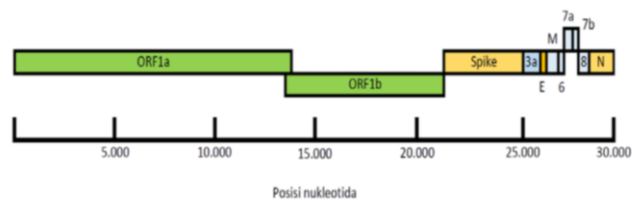
1. Karakteristik

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah agen yang mengakibatkan gangguan pernapasan akut atau disebut juga *coronavirus disease 2019* (COVID-19)¹¹. Coronavirus termasuk dalam subfamili coronavirinae dari keluarga coronaviridae, dalam ordo nidovirales. Subfamili Coronavirinae terdiri dari alphacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus dan gammacoronavirus, dengan strain SARS-CoV-2 yang diklasifikasikan di bawah genus betacoronavirus.²³

Karakteristik SARS-CoV-2 yaitu bulat atau elips, diameter 50-200 nm, mempunyai kapsul, dan pleomorfik. Rentang genomnya 27-32 kb yang mengkode protein struktural badan virus. Empat gen mengkode protein penunjang struktur, antara lain spike (S), membran (M), dan envelope (E), serta nukleokapsid (N). Orf1ab lebih banyak didominasi pada virus ini. Orf1ab mengkode protein pp1ab dan 15 nsps. Bagian awal genom dibagi menjadi wilayah 1a serta 1b yang mengkode poliprotein yang berguna dalam replikasi dan transkripsi. Karakteristik spesial asal SARS-CoV-2 ialah memiliki protein menyerupai paku (*spike*) yang ada pada permukaan tubuhnya. Protein *spike* berperan sebagai salah satu antigen utama pada virus ini dan berguna pada proses penempelan hingga masuknya virus ke sel penjamu.



Gambar 1. Struktur virus SARS-CoV-2 (Carter, Baranauskas, & Fly, 2020)



Gambar 2. Struktur genom SARS-CoV-2 (Cevik, Kuppalli, Kindrachuk, & Peiris, 2020)

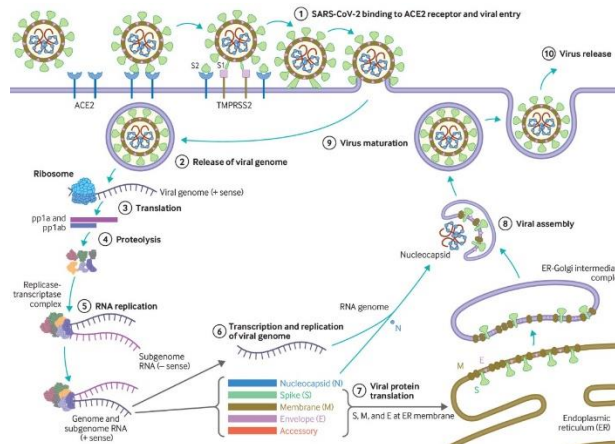
2. Epidemiologi

SARS-CoV-2 ini telah menginfeksi lebih dari 36,5 juta orang dan per 8 Oktober 2020 angka kematian mencapai lebih dari satu juta nyawa di seluruh dunia. Virus ini berkembang pesat menyebar ke seluruh Cina dan telah ditularkan ke 213 negara atau wilayah lain di penjuru dunia. Virus ini terus berkembang dan menyebar melalui pembawa tanpa gejala kemudian menjadi wabah. Pada 31 Desember 2019, WHO menyatakan keadaan darurat global atas wabah virus corona baru di Wuhan, Cina. Pada 24 Februari 2020, WHO mengakui bahwa SARS-CoV-2 berpotensi menyebar secara global dan menyebabkan wabah pandemi. Selanjutnya, pada 11 Maret 2020, WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi.

Ditilik dari data WHO pada 3 November 2021, kasus total global COVID-19 sebanyak 246.951.274 kasus aktif. Di wilayah Amerika dan Eropa masing-masing sebanyak 93.711.700 dan 77.231.883 kasus terkonfirmasi. Asia Tenggara sebanyak 44.005.474 kasus, sedangkan di Indonesia sebanyak 4.245.373 kasus dengan 143.457 kematian. Jumlah kematian sebanyak global 5.004.855 orang dan total terdapat 6.893.866.617 dosis vaksin yang telah diberikan secara global.

3. Patogenesis

Protein S atau *spike glycoprotein* pada SARS-CoV-2 yang paling berperan dalam proses infeksi virus ke sel penjamu. Infeksi ini diawali dengan membentuk ikatan antara *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2) sebagai reseptor sel target penjamu dengan transmembran serin protease 2 (protein permukaan sel) pada penjamu, yang terutama diekspresikan dalam sel epitel saluran napas dan sel endotel vaskular. Kemudian terjadi fusi membran dan melepaskan genom virus ke dalam sitoplasma penjamu. Proses selanjutnya yaitu langkah-langkah replikasi virus yang tersisa, yang mengarah ke perakitan virus, pematangan, dan pelepasan virus.



Gambar 3. Proses Infeksi dan replikasi SARS-CoV-2(Kim et al., 2020)

Menurut Huang C., Wang Y., dan Li X., yang juga didukung oleh Cevik, Muge *et al.* menyatakan bahwa orang dengan COVID-19 memperlihatkan perkembangan gejala berupa batuk tidak produktif, demam, dispnea, kelelahan, mialgia, gambar radiografi menunjukkan pneumonia dan hitung leukosit normal atau rendah. Terdapat kemiripan antara perkembangan gejala infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV. Pada percobaan menggunakan hamster, virus menyebabkan kerusakan sementara pada sel-sel di epitel penciuman, yang menyebabkan disfungsi penciuman, hal inilah yang menjadi sebab hilangnya rasa dan penciuman sementara yang biasa terjadi pada pasien COVID-19. Distribusi reseptor ACE-2 di jaringan yang berbeda dapat menjelaskan lokasi infeksi dan gejala pasien. Misalnya, reseptor ACE-2 ditemukan pada epitel organ lain seperti usus dan sel endotel di ginjal dan pembuluh darah, yang dapat menjelaskan gejala gastrointestinal dan komplikasi kardiovaskular. Endotelitis limfositik telah diamati pada pemeriksaan patologi postmortem dari paru-paru, jantung, ginjal, dan hati serta nekrosis sel hati dan infark miokard pada pasien yang meninggal karena COVID-19. Temuan ini menunjukkan bahwa virus secara langsung mempengaruhi banyak organ, seperti yang terlihat pada SARS-CoV-1 dan influenzae. Meskipun patogenesis COVID-19 masih kurang dipahami, prosedur yang serupa pada SARS-CoV dan MERS-CoV masih bisa memberi pengetahuan tentang patogenesis dari COVID-19.

Ketika virus menginfeksi sel, antigen virus yang ditampilkan ke sel penyaji antigen (APC) bergantung pada molekul kelas I kompleks histokompatibilitas (MHC). Tetapi menurut Li, X *et al.*, 2020 MHC kelas 2 juga berperan. Presentasi antigen ini menginisiasi respons imun humoral yang diperantarai sel B dan selular oleh sel T. Respons imun humoral ditandai dengan diproduksinya imunoglobulin M (IgM) dan imunoglobulin G (IgG) terhadap SARS-CoV-2. IgM bertahan sampai penghujung minggu ke-12, sedangkan IgG tahan lebih lama.

Virus Corona tipe baru ini dapat menghindari respons kekebalan penjamu. Virus ini dapat merangsang produksi vesikel membrane ganda tanpa reseptor pengenalan pola (PRR) dan berkembang biak dalam vesikel tersebut sampai tidak dikenali penjamu. Virus ini juga menghindari interferon I (IFN-I).

B. Vitamin D

Vitamin D diklasifikasikan dalam hormon steroid yang diproduksi di kulit manusia dari 7-dehydrocholesterol (7-DHC) karena paparan sinar ultraviolet B (UVB) dari sinar matahari. 7-DHC diubah menjadi pre vitamin D kemudian diisomerisasi menjadi vitamin D secara non-enzimatik. Kemudian dihidrosilasi di hati untuk membentuk 25-hidroksivitamin D yang merupakan bentuk sirkulasi utama vitamin D. Vitamin D selain diproduksi sendiri di kulit, dapat diperoleh juga dari diet makan ikan berlemak, produk susu yang diperkaya atau suplementasi.^{10,18}

1,25(OH)₂D₃ adalah bentuk hormonal utama vitamin D yang bertanggung jawab paling besar pada aksi biologis.⁶ Produksi 1,25(OH)₂D di ginjal dikontrol dengan ketat, dirangsang oleh hormon paratiroid, dan dihambat oleh kalsium, fosfat dan FGF23. Metabolisme vitamin D lebih lanjut ke bentuk sirkulasi utamanya yaitu (25(OH)D) dan bentuk hormonal yaitu (1,25(OH)₂D) masing-masing berlangsung di hati dan ginjal, tetapi juga di jaringan lain di mana 1,25(OH)₂D yang dihasilkan memiliki fungsi parakrin atau autokrin seperti di kulit, sel sistem imun, epitel, prostat, dan payudara.

Sumber utama vitamin D adalah dari sinar matahari. Sinar matahari mengandung vitamin D hingga 80%. Cara mendapatkan vitamin D ini dengan cara berjemur

terutama saat pagi hari. Sumber vitamin D juga terdapat di dalam makanan seperti air susu ibu, lemak ikan, suplemen, susu, kedelai dan olahannya. Namun sumber vitamin D dari makanan ini belum mencukupi kadar yang dibutuhkan oleh tubuh karena vitamin D yang tersedia dari bahan makanan tersebut harus diubah menjadi pre vitamin D hingga menjadi vitamin D dengan bantuan UVB dari sinar matahari.

1. Peran Vitamin D terhadap Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) yang Disebabkan oleh Virus

Martineau *et al.* pada penelitiannya menyebutkan bahwa suplementasi vitamin D melindungi terhadap ISPA dengan status vitamin D yang sangat rendah ($25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/mL}$). Bersumber dari Rhodes, *et al.* kekurangan vitamin D merupakan faktor risiko umum untuk ISPA dan suplementasi dapat mencegah ISPA. Hal ini jelas ditunjukkan dalam studi asosiatif dan uji coba intervensi acak dan terkontrol plasebo serta dalam satu meta-analisis data yang besar.

Beberapa studi observasional dan uji klinis melaporkan bahwa suplementasi dapat mengurangi risiko influenza, termasuk yang disebabkan virus lain, terlebih pada orang yang kadar vitamin D serumnya kurang dari normal. (Israel *et al.*, 2020) Nutrisi berupa mikronutrien meningkatkan imunitas. Data statistik menampilkan bahwa vitamin A, B6, B12, C, D, E, dan folat, mineral serta zinc dapat meningkatkan imunitas. Sebaliknya, defisiensi atau suboptimal mikronutrien dapat menurunkan kekebalan tubuh yang mengakibatkan turunnya ketahanan pada infeksi.

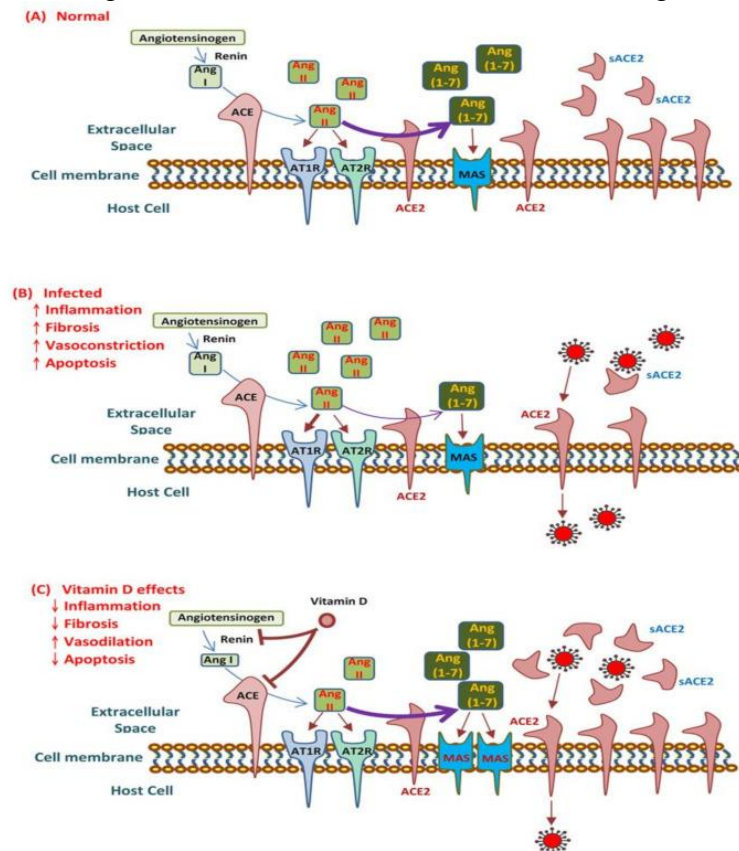
Ulasan literatur lain yang mengamati 423 studi mengenai pengaruh vitamin D dikaitkan dengan jumlah kejadian ISPA. Pada dewasa yang sehat didapatkan simpulan tidak ada hubungan antara kekurangan vitamin D terhadap tingkat keparahan ISPA, tetapi secara konsisten kekurangan vitamin D adalah sebab dari durasi ISPA jika dibandingkan pada individu dengan status cukup vitamin D. Tetapi pengaruhnya terhadap kejadian ISPA dan tingkat keparahan karena kekurangan vitamin D tetap tidak ditemukan. Hal ini dapat dikaitkan dengan pengaruh vitamin D terhadap imunitas tubuh yaitu mekanisme vitamin D yang mengaktifasi makrofag terhadap bakteri patogen dan makrofag gagal dalam mengeliminasinya serta berefek pada respons imun adaptif. Respons seperti ini dapat terjadi secara langsung atau sebagai lanjutan perintah dari respons imunitas alami. Di paru-paru, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ juga merangsang respons imun bawaan pada sel epitel bronkus dan dapat memberikan perlindungan pada pasien dengan *cystic fibrosis* dengan infeksi paru berulang (Cevik *et al.*, 2020)

2. Peran Vitamin D terhadap Infeksi SARS-CoV-2

Terdapat beberapa mekanisme yang diajukan untuk menjelaskan peran vitamin D dalam infeksi SARS-CoV-2, yaitu dengan mempertahankan struktur *cell junction* dan *gap junction* pada sel, dan mengurangi badai sitokin yang merupakan komplikasi COVID-19 dengan mempengaruhi interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$) dan *tumor necrosis alpha* ($\text{TNF-}\alpha$). Selain itu vitamin D juga berkaitan dengan homeostasis sistem pernapasan dan kardiovaskular dimana defisiensi vitamin D akan menstimulasi sistem renin-angiotensin untuk aktif secara berlebihan dan dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular kronis dan menurunnya fungsi paru. Oleh karena itu defisiensi vitamin D dapat terlihat dalam acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Telah diamati pula bermanfaat untuk mengurangi cedera paru-paru akut pada tikus dengan memodulasi efek pada sistem renin-angiotensin (RAS) dan jalur

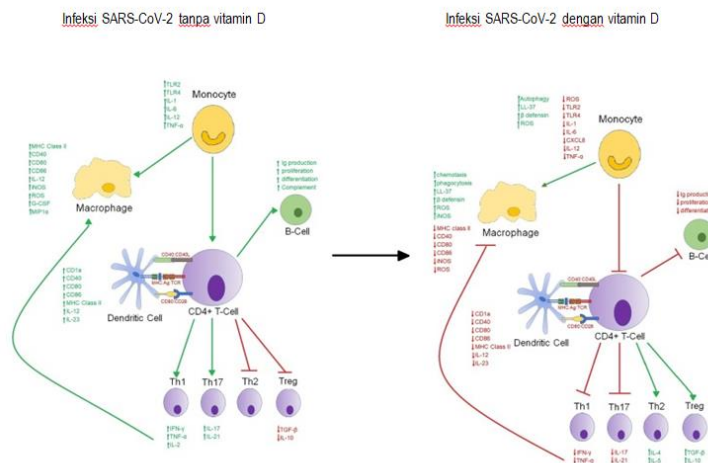
pensinyalan ACE-2. Pre-treatment dengan calcitriol dan agonis vitamin D dapat mengurangi cedera paru akut yang diinduksi lipoporisakarida dengan meningkatkan regulasi ACE-2 dan menurunkan ACE-1, Ang, dan AT1aR.



Gambar 4. Efek vitamin D pada ACE-2 dan RAS sebagai respons terhadap COVID-19 (SUBAGIO & DAMAYANTY, 2021)

Cedera vaskular dikaitkan dengan COVID-19 sedangkan vitamin D meningkatkan produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang mendorong perbaikan endotel vaskular. Defisiensi vitamin D juga telah ditandai menyebabkan peningkatan risiko trombotik, disfungsi endotel dan perubahan patologis pada sistem vascular (Zhu et al., 2020)

Menurut Ilie PC, vitamin D dapat meningkatkan ekspresi ACE-2, dimana ekspresi ACE-2 yang lebih tinggi dihubungkan dengan tingkat kesehatan yang lebih baik pada pasien COVID-19 pada penelitian sebelumnya. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S, serta Rhodes menyatakan bahwa vitamin D dapat menurunkan regulasi reseptor ACE-2 dan dengan demikian dapat memiliki efek perlindungan pada kasus infeksi SARS-CoV-2. Vitamin D merangsang kekebalan bawaan, itulah sebabnya diyakini dapat mengurangi infeksi dari penularan SARS-CoV-2. Vitamin D juga mempengaruhi metabolisme zink yang dapat menurunkan tingkat replikasi SARS-CoV-2.



Gambar 5. Presentasi komparasi dari aksi modulator 1,25 (OH) 2 D (Kumar, Rathi, Haq, Wimalawansa, & Sharma, 2021)

Pengamatan Bernard, J.J tahun 2019 menunjukkan bahwa sinar UV yang secara tidak langsung merupakan vitamin D, mungkin terlibat dalam perlindungan terhadap COVID-19. Martineau menelaah tentang dampak potensial status vitamin D pada kematian akibat infeksi SARS-CoV-2 dan pada suplementasi vitamin D sebagai pendekatan terapeutik yang mungkin untuk COVID-19.

Satu studi berbasis kuisioner pada pasien Italia dengan penyakit Parkinson melaporkan bahwa orang yang mengonsumsi suplemen vitamin D lebih kecil kemungkinannya terkena COVID-19. Studi di Amerika juga menyebutkan bahwa kadar vitamin D yang rendah meningkatkan risiko terinfeksi SARS-CoV-2. Rhodes *et al.* juga menyimpulkan bahwa ada bukti ekologis yang substansial yang menghubungkan kekurangan vitamin D dengan tingkat keparahan COVID-19.

ARDS pada COVID-19 dapat meningkatkan angka kematian dan komorbiditas penyakit kronis yang ditandai dengan konsentrasi vitamin D yang lebih rendah. (Israel et al., 2020) Hal ini dibuktikan pada wabah yang terjadi di musim dingin juga meningkatnya angka morbiditas pada daerah di bagian selatan bumi karena kurangnya paparan sinar matahari (SUBAGIO & DAMAYANTY, 2021). Selain itu usia lanjut banyak mengalami kekurangan vitamin D ini. Italia dan Swiss yang memiliki jumlah kasus COVID-19 yang lebih tinggi, rata-rata kadar vitamin D yang beredar masing-masing di bawah 30 nmol/L dan 23 nmol/L (Zhu et al., 2020).

Jain *et al.* mencatat bahwa orang Afrika-Amerika dengan defisiensi vitamin D dan pasien COVID-19 dengan kondisi lebih buruk mendapatkan manfaat dari suplemen vitamin D. Didukung juga dengan Merzon yang membuat simpulan serupa pada populasi Israel. Oleh karena itu, suplementasi vitamin D dapat membantu pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2.

Sebuah studi populasi observasional besar dari Israel membandingkan risiko infeksi COVID-19 dengan prevalensi kekurangan vitamin D di 200 tempat. Sebanyak 52.405 pasien tambahan dimasukkan dan dicocokkan dengan 524.050 kontrol untuk menguji pengaruh tingkat vitamin D awal, suplementasi pada bulan-bulan sebelumnya dan kejadian COVID-19. Para peneliti menemukan korelasi yang signifikan antara risiko tertular COVID-19 dengan vitamin D rendah yang mendasari dan risiko tertinggi dengan defisiensi parah (Kumar et al., 2021)

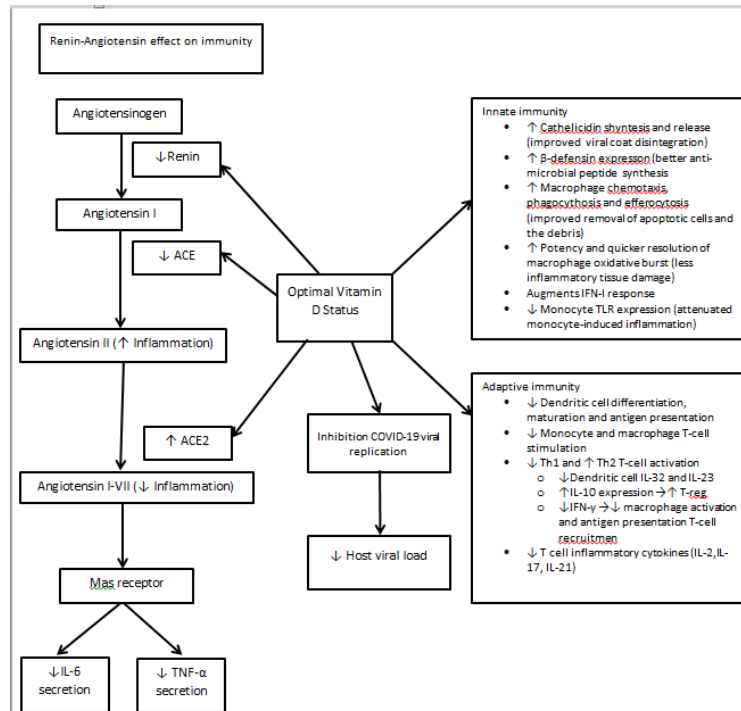
Hasil penelitian Carter SJ, Baranauskas MN, dan Fly AD menyatakan terdapat korelasi tidak langsung antara kekurangan vitamin D dan kondisi seperti diabetes dan hipertensi yang dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19. Vitamin D juga telah terbukti memodulasi perjalanan penyakit dalam studi kasus-kontrol pada pasien Iran.¹⁷ Vitamin D yang rendah tidak hanya berkontribusi pada kasus kematian seiring dengan peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) tetapi juga terkait dengan tingkat enzim pengubah angiotensin (ACE) yang lebih tinggi pada pasien yang meninggal. Pasien meninggal mempunyai konsentrasi vitamin D rata-rata yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa COVID-19.

Kegagalan pernapasan hipoksemia adalah komplikasi penyakit COVID 19 yang mengancam jiwa (Charoenngam & Holick, 2020). Sebuah studi tentang implikasi Vitamin D pada kelangsungan hidup di antara pasien sakit kritis yang dirawat di rumah sakit menunjukkan kemungkinan kematian yang lebih tinggi pada pasien dengan defisiensi vitamin D yang parah. Nilai kurang dari 10 ng/dl terbukti berhubungan dengan 5 % risiko kematian pada penyakit COVID 19 yang parah. Insufisiensi vitamin D juga telah ditemukan dalam mengatur respons imun terhadap fatal *cytokine release syndrome* (CRS) terkait dengan gejala parah COVID 19 dan kematian pada pasien yang terkena dalam model inferensial dan prediktif kausal.

Kekurangan vitamin D berperan dalam keadaan protrombotik yang bertanggung jawab untuk koagulopati dan komplikasi trombotik seperti emboli paru, stroke dan trombosis vena dalam (Who, 2021). Di Inggris, kekurangan vitamin D ditemukan lebih tinggi pada etnis minoritas dan berkontribusi pada peningkatan kejadian trombotik dan kematian pada populasi ini (Zittermann, Pilz, Hoffmann, & März, 2016). Hal ini juga menyebabkan keparahan penyakit klinis dengan menurunkan regulasi limfosit T regulator (T-reg) yang ditemukan rendah pada pasien dengan defisiensi vitamin D. Komorbiditas seperti Diabetes Mellitus (DM) dan Hipertensi juga ditemukan terkait dengan hasil yang lebih buruk pada COVID 19 karena respons inflamasi yang tinggi yang dapat diperbaiki dengan suplementasi Vitamin D3.

Konsumsi vitamin D menurut beberapa peneliti merupakan strategi yang berpotensi mencegah juga mengobati dari infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Konsumsi vitamin D terbukti mengurangi infeksi di saluran pernapasan dari virus lainnya, terutama pada orang yang kekurangan vitamin D. Kekurangan vitamin D lebih mudah terjadi pada individu dengan kulit gelap, yang kurang paparan sinar matahari.

Konsumsi vitamin D dapat meningkatkan ekspresi gen yang berhubungan dengan antioksidan (glutathione reduktase dan subunit pengubah ligase glutamat-sistein).²¹ Kenaikan produksi glutathione yang memiliki aktivitas anti mikroba dapat mengurangi penggunaan vitamin C, dan telah diusulkan untuk mencegah dan mengobati penyakit yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 (Carter et al., 2020), (Peng et al., 2021).



Gambar 6. Peran vitamin D dalam respons imun terhadap SARS-CoV-2
(Mohammad, Mishra, & Ashraf, 2019)

Beberapa literatur mengakui dan menolak hubungan antara kekurangan vitamin D dan infeksi virus pernapasan. Perbedaan dalam metodologi penelitian, demografi, kadar vitamin D, mutasi VDR, dan dosis suplemen telah ditargetkan karena sifat bukti yang tidak sesuai.

Bernard, J.J tahun 2019 menunjukkan bahwa sinar UV yang secara tidak langsung merupakan vitamin D, mungkin terlibat dalam perlindungan terhadap COVID-19 namun hubungan antara paparan UV dan kematian COVID-19 di tingkat nasional sangat kompleks dan mungkin sangat terhambat oleh bias yang melekat. Lebih lanjut, mereka menunjukkan fakta bahwa faktor yang terkait dengan kematian akibat COVID-19 (usia tua, etnis, jenis kelamin laki-laki, obesitas, diabetes, hipertensi) tumpang tindih dengan risiko kekurangan vitamin D. Hal ini perlu dipelajari lebih lanjut, namun perlu diingat juga bahwa orang yang lebih sehat biasanya menghabiskan lebih banyak waktu di luar ruangan dan makan lebih sehat, dibandingkan dengan individu yang kurang sehat.

Rhodes *et al.* juga menyatakan bahwa kekurangan vitamin D merupakan faktor risiko umum untuk ISPA dan suplementasi dapat mencegah ISPA. Ini ditunjukkan dalam studi asosiatif, juga dalam beberapa uji coba intervensi acak dan terkontrol plasebo serta dalam satu meta-analisis data pasien individu besar. Meskipun banyak faktor yang saling mempengaruhi dalam menentukan hasil pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2, hubungan ekologis antara konsentrasi vitamin D dan morbiditas serta mortalitas penyakit telah menunjukkan beberapa hubungan yang kasar (Mousavi, Bereswill, & Heimesaat, 2019) (Kumar et al., 2021). Mungkin juga ada korelasi tidak langsung lainnya antara kekurangan vitamin D dan kondisi seperti diabetes dan hipertensi yang dengan sendirinya dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19 (Dhama et al., 2020). Rhodes *et al.* juga mengemukakan argumen bahwa vitamin D meningkatkan rasio ACE-2 terhadap ACE, yang

berpotensi melindungi dari COVID-19. Tetapi hanya ditunjukkan dalam percobaan eksperimental.

Penelitian di Asia Tenggara dilakukan terhadap 780 pasien yang terinfeksi COVID-19 di Indonesia, melaporkan komorbiditas yang signifikan pada 80% pasien dengan defisiensi vitamin D. Bukti yang muncul dari data pengamatan, dibutuhkan uji eksperimental dan uji intervensi untuk memahami peran vitamin D dalam hasil COVID-19.

3. Peran Vitamin D terhadap Respons Imun Bawaan

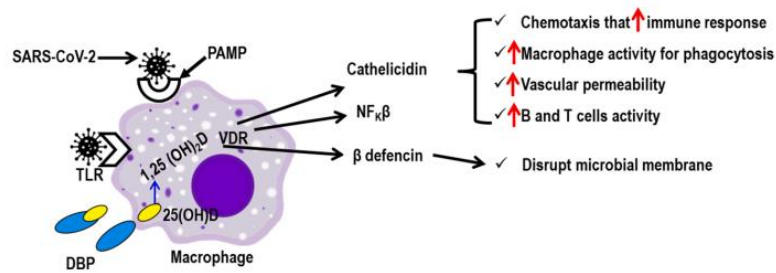
Vitamin D penting dalam mencegah dan mengobati penyakit, ini ditunjukkan pada pentingnya produksi endogen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oleh makrofag untuk mengaktifkannya kapasitas anti mikobakteri yang dimanifestasikan oleh kadar 25OHD serum yang memadai. Peran vitamin D pada sistem imun bawaan yaitu dengan memproduksi peptida anti mikrobial seperti cathelicidin (LL-37) (hCAP18) dan defensins $\beta 2$ (DEFB) (Israel et al., 2020). Vitamin D dalam sel akan berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) kemudian berdimerisasi dengan dirinya sendiri atau dengan reseptor retinoid X (RXR) dan bertranslokasi ke nukleus untuk melibatkan elemen reseptor vitamin D (VDRE) (Panarese & Shahini, 2020). VDRE ini yang mengatur ekspresi DEFB yang dapat membelah membran virus, sedangkan cathelicidin terlibat dalam aktivasi makrofag, sel dendritik, dan neutrofil.

Vitamin D mempengaruhi imunitas bawaan melalui ekspresi enzim lisosom dan pelepasan oksidan nitrat dimana keduanya berkontribusi terhadap patogen yang masuk. Selain itu, kadar vitamin D dapat mempengaruhi ekspresi reseptor menyerupai toll (*toll-like*) yang menggerakkan respon imun bawaan saat mengenali protein patogen (Panarese & Shahini, 2020)

Vitamin D memodulasi diferensiasi dan fungsi dari APC sehingga mengalami penurunan dalam mengekspresikan MHC kelas II dan ko-stimulasi pada permukaan sel. Hal ini menyebabkan penurunan presentasi antigen dan produksi interleukin 12 (IL-12) dan peningkatan interleukin 10 (IL-10). Vitamin D juga menekan reseptor monosit dan menghambat produksi beberapa sitokin inflamasi seperti interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), dan interleukin 17 (IL-17). Selain itu, penelitian eksperimental telah menyatakan bahwa diferensiasi dan fungsi sel natural killer (NK) juga dapat dipengaruhi oleh vitamin D.

Vitamin D mempengaruhi pematangan sel T dan dapat mengalihkan perkembangan sel T helper 17 (Th17) inflamasi menjadi sel T-reg.^{3, 36} Hal ini menyebabkan menurunnya produksi sitokin pro-inflamasi yaitu interleukin 7 (IL-7) dan interleukin 21 (IL-21) dan meningkatkan regulasi respon yang dimediasi IL-10 yang menyebabkan peradangan pada lapisan paru-paru dan akhirnya menyebabkan pneumonia. Sitokin ini termasuk $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IFN-}\gamma$ yang dilepas oleh sel T helper 1 (Th1).

Sejumlah penelitian eksperimental telah menunjukkan bahwa vitamin D dan metabolitnya memodulasi fungsi endotel dan permeabilitas vaskuler melalui beberapa jalur genomik dan ekstra-genomik (Grant et al., 2020). Sinyal vitamin D juga terbukti meningkatkan kelangsungan hidup sel epitel usus dan mengurangi kerusakan epitel usus. Ini meningkatkan fungsi penghalang mukosa serta meningkatkan ekspresi protein pengenalan patogen intraseluler. Di paru-paru, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ merangsang respons imun bawaan pada sel epitel bronkus dan dapat memberikan perlindungan pada pasien dengan cystic fibrosis dengan infeksi paru berulang (Cevik et al., 2020).



Gambar 7. Mekanisme respons imun bawaan memodulasi vitamin D terhadap infeksi SARS-CoV-2

4. Peran Vitamin D terhadap Respons Imun Didapat

Vitamin D berperan untuk mengatur imunitas melalui penekanan respons imun adaptif dalam sel epitel pernapasan selama infeksi virus, dimanifestasikan terutama dengan meredam proliferasi sel T dan pergeseran yang dihasilkan dari sel Th1 ke sel T helper 2 (Th2) (Bikle, 2021) (Jose & Manuel, 2020). Proliferasi Th1 yang berkurang menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang lebih rendah dan berkurang pula respons imun yang didapat, hal ini mungkin kontraproduktif dalam meningkatkan respons imun yang berhasil melawan virus (Bikle, 2021).

Vitamin D secara umum memberikan tindakan penghambatan pada sistem kekebalan adaptif. 1,25(OH)2D3 menurunkan pematangan sel dendritik yang ditandai dengan penghambatan ekspresi molekul kostimulator HLA-DR, CD40, CD80, dan CD86, menurunkan kemampuannya untuk menyajikan antigen dan mengaktifasi sel T. Selanjutnya, dengan menekan produksi IL-12 yang berperan untuk maturasi Th1, dan menghasilkan interleukin 23 (IL-23) dan IL-6 yang berperan untuk maturasi dan fungsi Th17, 1,25(OH)2D3 menghambat perkembangan sel Th1 yang mampu menghasilkan IFN- γ dan IL-2, dan sel Th17 yang memproduksi IL-17. Tindakan ini mencegah presentasi antigen lebih lanjut ke dan perekrutan limfosit T (peran IFN- γ), dan proliferasi limfosit T (peran IL-2). Penekanan IL-12 meningkatkan perkembangan sel Th2 yang menyebabkan peningkatan produksi IL-4, IL-5, dan IL-13, yang selanjutnya menekan perkembangan Th1 yang menggeser keseimbangan fenotipe sel Th2.

Pengobatan sel dendritik dengan 1,25(OH)2D3 juga dapat menginduksi sel T-reg CD4+/CD25+ seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan ekspresi FoxP3, penting untuk pengembangan Treg. Sel-sel ini menghasilkan IL-10, yang menekan perkembangan subkelas Th lainnya. Peran 1,25(OH)2D3 pada sel B yaitu menekan proliferasi, pematangan sel plasma dan produksi imunoglobulin.

Respons imun adaptif diinisiasi oleh APC, sel dendritik dan makrofag khususnya, mengaktifkan sel-sel yang bertanggung jawab untuk pengenalan antigen ke limfosit T dan B. Sel-sel ini mampu melakukan respons yang luas yang pada akhirnya menentukan sifat dan durasi respons imun (Cevik et al., 2020) (Charoenngam & Holick, 2020).

Peran vitamin D pada respon imun didapat adalah menstimulasi Th2 memproduksi sitokin. Sitokin ini lah yang meredam proliferasi sel Th1. Vitamin D menginduksi T-reg yang membantu menginhibisi proses peradangan. Pemberian

vitamin D mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi oleh makrofag.

Vitamin D mempengaruhi pematangan sel T dan dapat mengalihkan perkembangan sel Th17 inflamasi menjadi sel T-reg anti-inflamasi. Vitamin D memodulasi respons makrofag dengan mencegah pelepasan sitokin inflamasi yang terlalu banyak dan kemokin seperti interleukin 1 (IL-1), interleukin 8 (IL-8), IL-6, IL-12 dan TNF- α oleh monosit serta meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi. Dengan cara ini vitamin D dapat mengurangi jumlah sitokin pro-inflamasi di tempat peradangan termasuk IL-10, IL-6, IL-12, TNF- α , dan IL-17 sekaligus meningkatkan IL-10 anti-inflamasi.

Limfosit T sitotoksik (CTL) mengekspresikan CYP27B1 dan VDR, peningkatan regulasi VDR adalah respons terhadap infeksi. Penelitian telah menunjukkan bahwa penurunan kluster diferensiasi 4 (CD 4) atau kluster diferensiasi 8 (CD 8) sebagai indikator peningkatan aktivasi kekebalan dikaitkan dengan rendahnya tingkat vitamin D dan bahwa pemberian 5.000-10.000 IU vitamin D₃ dikaitkan dengan peningkatan rasio CD4 atau CD8, menandakan penekanan kekebalan (Mitchell, 2020)

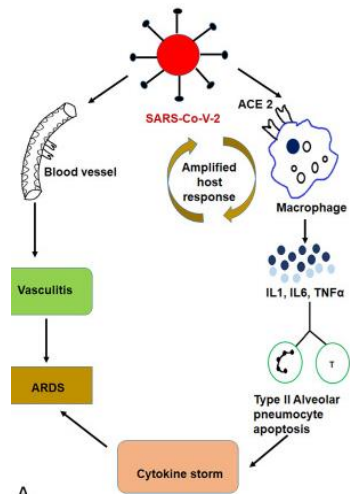
Ketika dalam keadaan hiperaktif, 1,25 (OH)₂ D atau vitamin D ini muncul untuk meredam respons imunoglobulin kekebalan tubuh dengan berbagai mekanisme. Ini menghambat pembentukan sel plasma dan menginduksi apoptosis dari kedua sel B diaktifkan dan sel plasma. Ini menghambat aktivasi sel B yang dimediasi sitokin dengan bekerja pada sel T helper secara langsung menstimulasi produksi sitokin anti-inflamasi sel B (IL-10, CCR10) dan menekan diferensiasi dari sel B matang ke sel plasma dan terjadinya sel memori mengalami perubahan isotipe.

Kemampuan 1,25(OH)₂D₃ untuk menekan sistem imun adaptif bermanfaat untuk sejumlah kondisi autoimunitas dan pada prosedur transplantasi. Hal ini dibuktikan dalam sejumlah model eksperimental termasuk radang sendi, psoriasis, diabetes autoimun, lupus eritematosus sistemik (SLE), ensefalitis alergi eksperimental (EAE), penyakit radang usus (IBD), prostatitis, dan pemberian agonis VDR tiroiditis telah mencegah dan/atau mengobati proses penyakit. Efek immunosupresi ini dikaitkan dengan pengurangan infiltrasi sel Th1, makrofag, dan sel dendritik ke dalam jaringan cangkang yang terkait dengan pengurangan kemokin seperti CXCL10, CXCL9, CCL2, dan CCL5. CXCL10, ligan untuk CXCR3, mungkin sangat penting untuk penolakan akut di sejumlah jaringan, sedangkan CXCL9 serta CXCL10 (keduanya ligan CXCR3) mungkin lebih penting untuk penolakan kronis setidaknya di jantung dan ginjal, masing-masing (Cevik et al., 2020).

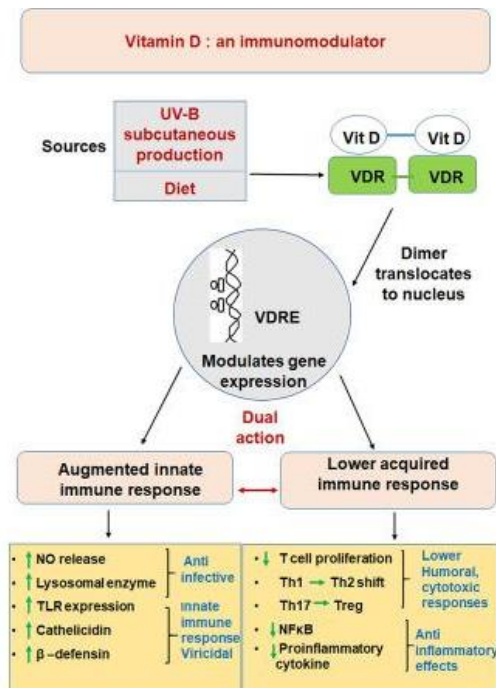
5. Peran Vitamin D terhadap Badai Sitokin dan Interleukin

SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel paru menggunakan reseptor ACE-2.²³ Makrofag, neutrofil, dan sel T teraktivasi melalui peningkatan sitokin yang berkelanjutan termasuk IL-6, IL-1, dan TNF- α menghasilkan apoptosis pneumosit tipe-2 (Mohan, Cherian, & Sharma, 2020). Beberapa pasien mengarah ke sindrom gangguan pernapasan akut. Respons penjamu kadang diperkuat dengan ekspresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan (Lau et al., 2020). Badai sitokin ini bertanggung jawab atas beberapa manifestasi seperti ARDS. Hipoksemia dan infiltrasi paru bilateral adalah gambaran yang mengingatkan pada pneumonia virus parah yang diakibatkan oleh kerusakan endotel, sitokin yang berlebih, dan kekebalan yang berlebihan (Lau et al., 2020) (Zittermann et al., 2016).

Pengurangan ekspresi sitokin pro-inflamasi menahan diferensiasi dan aktivasi berbagai jenis sel imun dan dapat mencegah cedera yang dimediasi sel imun (Bikle, 2021). Selain itu vitamin D secara langsung menghambat nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells (NFκB) sehingga mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi. Oleh karena itu, melalui tindakan yang berlawanan pada regulasi sitokin dan diferensiasi sel T, vitamin D memainkan peran ganda yang kompleks dalam imunopatologi (Jose & Manuel, 2020).



Gambar 8. Patofisiologi COVID-19 dan perkembangan dari ARDS (Panarese & Shahini, 2020)



Gambar 9. Peran vitamin D pada respons imun dan peradangan (Panarese & Shahini, 2020)

Kesimpulan

Disregulasi kekebalan adalah fitur utama dari COVID-19 yang parah. Oleh karena itu, pemulihan keseimbangan kekebalan untuk mencegah badai sitokin hiper-inflamasi adalah strategi yang baik untuk memerangi keparahan penyakit pada COVID-19. Selain itu, vitamin D diharapkan dapat melindungi terhadap COVID-19 dengan menghindari ARDS dan badai sitokin yang dapat memperbesar peluang kematian. Efek anti virus vitamin D, yang secara langsung dapat mengurangi replikasi virus mungkin menjadi faktor pendukung pada imunomodulasi dan anti-inflamasi.

Vitamin D memodulasi berbagai mekanisme sistem kekebalan untuk menahan virus yang mencakup meredam masuk dan replikasi SARS-CoV-2. Efek ini dapat digunakan untuk membantu memerangi mekanisme penghindaran kekebalan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Oleh karena itu, Vitamin D dapat berfungsi sebagai modulator kekebalan potensial pada infeksi COVID-19 karena fungsi pengaturan kekebalannya didukung oleh bukti klinis yang cukup.

Terlepas dari semua ini, ada kesenjangan pengetahuan dan demonstrasi hubungan sebab-akibat dengan intervensi vitamin D belum ditetapkan sejauh ini. Uji klinis besar, multi-pusat, terkontrol plasebo pada pasien dengan berbagai tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2 dengan vitamin D direkomendasikan. Selain itu, konsumsi vitamin D yang berlebihan dapat menyebabkan hipervitaminosis dan toksisitas dan karenanya harus berhati-hati dalam penggunaan vitamin D. Beberapa peneliti setuju bahwa vitamin D bermanfaat pada infeksi SARS-CoV-2 namun ada pula yang kontra, sehingga perlu dieksplorasi lebih lanjut dengan pendekatan metodologi yang lebih detail untuk melihat apakah vitamin D ini benar-benar memberikan manfaat yang besar dalam hal mengurangi kasus infeksi SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFI

- Bikle, Daniel D. (2021). Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. *Endotext [Internet]*.
- Carter, Stephen J., Baranaukas, Marissa N., & Fly, Alyce D. (2020). Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amid the COVID-19 pandemic. *Obesity*, 28(7), 1176–1177.
- Cevik, Muge, Kuppalli, Krutika, Kindrachuk, Jason, & Peiris, Malik. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *Bmj*, 371.
- Charoenngam, Nipith, & Holick, Michael F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 12(7), 2097.
- Dhama, Kuldeep, Khan, Sharun, Tiwari, Ruchi, Sircar, Shubhankar, Bhat, Sudipta, Malik, Yashpal Singh, Singh, Karam Pal, Chaicumpa, Wanpen, Bonilla-Aldana, D. Katterine, & Rodriguez-Morales, Alfonso J. (2020). Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), e00028-20.
- Grant, William B., Lahore, Henry, McDonnell, Sharon L., Baggerly, Carole A., French, Christine B., Aliano, Jennifer L., & Bhattoa, Harjit P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.
- Israel, Ariel, Cicurel, Assi, Feldhamer, Ilan, Dror, Yosef, Giveon, Shmuel M., Gillis, David, Strich, David, & Lavie, Gil. (2020). The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *MedRxiv*.
- Jose, Ricardo J., & Manuel, Ari. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay

- between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e46–e47.
- Kim, Sun Bean, Huh, Kyungmin, Heo, Jung Yeon, Joo, Eun Jeong, Kim, Youn Jeong, Choi, Won Suk, Kim, Yae Jean, Seo, Yu Bin, Yoon, Young Kyung, & Ku, Nam Su. (2020). Interim guidelines on antiviral therapy for COVID-19. *Infection & Chemotherapy*, 52(2), 281.
- Kumar, Raman, Rathi, Himani, Haq, Afrozul, Wimalawansa, Sunil J., & Sharma, Alpana. (2021). Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Research*, 292, 198235.
- Lau, Frank H., Majumder, Rinku, Torabi, Radbeh, Saeg, Fouad, Hoffman, Ryan, Cirillo, Jeffrey D., & Greiffenstein, Patrick. (2020). Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *MedRxiv*.
- Mitchell, Fiona. (2020). Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(7), 570.
- Mohammad, Syed, Mishra, Aastha, & Ashraf, Mohammad Zahid. (2019). Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*, 9(11), 649.
- Mohan, Mradul, Cherian, Jerin Jose, & Sharma, Amit. (2020). Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathogens*, 16(9), e1008874.
- Mousavi, Soraya, Bereswill, Stefan, & Heimesaat, Markus M. (2019). Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 9(3), 73–79.
- Panarese, Alba, & Shahini, Endrit. (2020). COVID-19, and vitamin D. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(10), 993.
- Peng, Ming Yieh, Liu, Wen Chih, Zheng, Jing Quan, Lu, Chien Lin, Hou, Yi Chou, Zheng, Cai Mei, Song, Jenn Yeu, Lu, Kuo Cheng, & Chao, You Chen. (2021). Immunological aspects of SARS-CoV-2 infection and the putative beneficial role of vitamin-D. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5251.
- SUBAGIO, AJENG P. M., & DAMAYANTY, AMELIA E. K. A. (2021). HUBUNGAN KONSUMSI SUPLEMEN MIKRONUTRIEN TERHADAP KEJADIAN INFEKSI SALURAN PERNAFASAN AKUT (ISPA) PADA MAHASISWA KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA. *JURNAL ILMIAH MAKSITEK*, 6(2), 59–66.
- Who. (2021). WHO coronavirus (COVID-19) dashboard| WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data. *Who*, 1–5.
- Yuliani, Wiwin. (2018). Metode penelitian deskriptif kualitatif dalam perspektif bimbingan dan konseling. *Quanta*, 2(2), 83–91.
- Zhu, Na, Zhang, Dingyu, Wang, Wenling, Li, Xingwang, Yang, Bo, Song, Jingdong, Zhao, Xiang, Huang, Baoying, Shi, Weifeng, & Lu, Roujian. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*.
- Zittermann, Armin, Pilz, Stefan, Hoffmann, Harald, & März, Winfried. (2016). Vitamin D and airway infections: a European perspective. *European Journal of Medical Research*, 21(1), 1–10.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.