

***LITERATURE REVIEW* : PERAN VITAMIN D DALAM  
MENGATASI DISREGULASI SITOKIN PADA PASIEN  
COVID-19**

**NASKAH PUBLIKASI**

**Disusun oleh:  
AGUNG TRI CAHYO SAPUTRO  
1711304152**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : FARIDA NOOR IRFANI, S.Si., M.Biomed  
04 November 2021 12:52:44



# ***LITERATURE REVIEW: PERAN VITAMIN D DALAM MENGATASI DISREGULASI SITOKIN PADA PASIEN COVID-19***<sup>1)</sup>

Agung Tri Cahyo Saputro<sup>2)</sup>, Farida Noor Irfani<sup>3)</sup>

## **ABSTRAK**

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* merupakan penyakit sistem pernapasan yang disebabkan oleh infeksi *SARS-CoV-2*. Gejala berat COVID-19 seringkali disertai dengan munculnya disregulasi sitokin pro-inflamasi dalam tubuh yang selanjutnya mengakibatkan terjadinya badai sitokin, yakni suatu keadaan yang dapat menyebabkan peradangan kronis hingga gagal fungsi organ. Vitamin D diketahui memiliki fungsi sebagai imunomodulator dan anti-inflamasi yang sangat penting bagi sistem kekebalan tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran vitamin D dalam mengatasi disregulasi sitokin pada pasien COVID-19. Desain penelitian yang digunakan adalah *literature review*. Pasien yang mengalami disregulasi sitokin biasanya kadar vitamin D dalam tubuh rendah. Pemberian suplemen vitamin D pada pasien COVID-19 mampu meningkatkan kadar vitamin D dalam tubuh yang semula <20 ng/mL menjadi >30 ng/mL. Selain itu vitamin D juga dapat menekan produksi sitokin pro-inflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8 sehingga dapat mengatasi kejadian badai sitokin. Vitamin D terbukti berperan sebagai imunomodulator dan anti-inflamasi pada pasien COVID-19 dalam mengatasi badai sitokin. Perlu adanya penelitian lanjutan mengenai peran vitamin D dalam menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi dalam tubuh pada pasien COVID-19.

Kata kunci : COVID-19, Vitamin D, Badai Sitokin, Disregulasi Sitokin  
Kepustakaan : 10 Jurnal Ilmiah (2011-2021)

- 
- 1) Judul skripsi
  - 2) Mahasiswa Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta
  - 3) Dosen Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## LITERATURE REVIEW: THE ROLE OF VITAMIN D IN OVERCOMING CYTOKINE DYSREGULATION IN COVID-19 PATIENTS<sup>1)</sup>

Agung Tri Cahyo Saputro<sup>2)</sup>, Farida Noor Irfani<sup>3)</sup>

### ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease that attacks the respiratory system due to infection by the SARS-CoV-2 virus. Severe symptoms of COVID-19 are often accompanied by dysregulation of pro-inflammatory cytokines in the body, which in turn results in a cytokine storm. This can cause chronic inflammation to malfunction in certain body organs. Vitamin D is known to have a function as an immunomodulator and anti-inflammatory which is very important for the immune system. This study aims to determine the role of vitamin D in overcoming cytokine dysregulation in COVID-19 patients. The research design used is a literature review. Patients with cytokine dysregulation usually have low levels of vitamin D in the body. Giving vitamin D supplements to COVID-19 patients is able to increase vitamin D levels in the body from <20 ng/mL to >30 ng/mL. In addition, vitamin D can also suppress the production of pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 so that it can overcome the cytokine storm. Practically, vitamin D has been shown to act as an immunomodulator and anti-inflammatory in COVID-19 patients in overcoming a cytokine storm. The author feels the need for further research on the role of vitamin D in reducing levels of pro-inflammatory cytokines in the body in COVID-19 patients.

**Keywords** : COVID-19, Vitamin D, Cytokine Storm, Dysregulation Cytokine

**References** : 10 Scientific Journals (2011-2021)

- 
- 1) Title
  - 2) Student of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta
  - 3) Lecturer of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## PENDAHULUAN

Kota Wuhan di Tiongkok menarik perhatian dunia karena banyak orang telah terjangkit pneumonia jenis baru yang diperkirakan berasal dari daerah tersebut. Oleh Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) penyakit tersebut diberi nama *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Akhirnya, diketahui bahwa penyakit tersebut disebabkan oleh *Coronavirus* jenis baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Wang, *et al.*, 2020).

Gejala infeksi virus Corona yang bersifat ringan menyerupai gejala flu, seperti demam, batuk kering, dan mudah merasa lelah. Terkadang, gejala tersebut juga disertai sakit tenggorokan, pilek, atau sakit kepala. Ciri khas dari gejala infeksi virus corona ringan adalah tidak adanya sesak napas atau gangguan pernapasan berat. Gejala COVID-19 kategori berat umumnya menyerupai gejala infeksi paru-paru atau pneumonia, yang ditandai dengan sesak napas parah hingga membuat penderitanya sulit untuk beraktivitas dan berbicara. Selain itu, sesak napas juga bisa terjadi meski penderita hanya melakukan aktivitas ringan atau bahkan saat beristirahat. Penderita COVID-19 dengan gejala berat yang tidak segera mendapatkan penanganan berisiko tinggi terkena komplikasi yang berbahaya, seperti gagal napas, hipoksia atau kekurangan oksigen dan syok (Xiao, *et al.*, 2020).

Pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan gejala berat banyak mengalami disregulasi sitokin pada

sitokin proinflamasi dan pada akhirnya terjadi *Cytokine Storm Syndrome* (CSS) atau yang dikenal dengan badai sitokin pada dalam tubuh. Sebagian besar penderita COVID-19 yang mengalami badai sitokin mengalami demam dan sesak napas hingga membutuhkan alat bantu pernapasan. Penyebab badai sitokin antara lain karena adanya infeksi virus atau bakteri, kanker dan penyakit autoimun. Badai sitokin terjadi ketika tubuh melepaskan terlalu banyak sitokin ke dalam darah dalam jangka waktu yang sangat cepat, terutama TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL8 yang memiliki sifat proinflamasi. Kondisi ini membuat sel imun justru menyerang jaringan dan sel tubuh yang sehat, sehingga menyebabkan peradangan. Hal tersebut dapat diatasi melalui peran vitamin D yang memiliki sifat antiinflamasi, sehingga diharapkan vitamin D dapat mengatasi badai sitokin (Li & Fan, 2020).

Vitamin D merupakan salah satu mikronutrien yang bersifat larut dalam lemak dan berperan dalam metabolisme kalsium di tulang. Selain itu, vitamin D juga dinyatakan berperan dalam pencegahan infeksi, bahkan dapat digunakan sebagai terapi primer untuk penyakit infeksi virus, bakteri ataupun jamur (Yani, 2019). Menurut Tursina pada tahun 2020, peran vitamin D dalam meningkatkan imunitas seluler sebagian dengan cara mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh sistem imun bawaan. Penelitian lain yang dilakukan oleh Ardiaria pada tahun 2020, vitamin D memiliki efek yang positif terhadap sistem imunitas tubuh. Terdapat beberapa mekanisme yang dihipotesiskan bahwa vitamin D dapat

menurunkan risiko infeksi. Beberapa mekanisme tersebut adalah melalui induksi *cathelicidin* dan defensin yang mampu menurunkan laju replikasi virus dan menurunkan konsentrasi sitokin proinflamasi.

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian *literature review* yaitu penelitian dengan metode pengumpulan data pustaka atau penelitian yang objek penelitiannya digali melalui beragam informasi kepustakaan. Penelitian ini bersifat deskriptif kualitatif dengan menjabarkan data topik penelitian

terkait kajian literatur yang akan dilakukan. Literatur didapatkan melalui *database* seperti *Google Scholar*, *PubMed NCBI*, dan *ScienceDirect* minimal 10 jurnal yang dipublikasikan pada 10 tahun terakhir serta dapat di akses *full text* dalam format *pdf* tanpa batasan negara dan bahasa untuk melaporkan hasil penelitian mengenai peran vitamin D dalam mengatasi disregulasi sitokin pada pasien COVID-19. Total literatur yang diperoleh sebanyak 7839 jurnal yang kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga didapatkan 10 jurnal yang digunakan untuk pembahasan dalam penelitian ini.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Peran Vitamin D dalam Mengatasi Disregulasi Sitokin pada Pasien COVID-19

Peran vitamin D dalam mengatasi disregulasi sitokin pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 4.2 berikut.

Tabel 4. 2 Peran Vitamin D dalam Mengatasi Badai Sitokin

Komponen Jurnal	Peneliti	Peran Vitamin D dalam Mengatasi Badai Sitokin
Jurnal 2	Baktash, <i>et al.</i> , 2021	Vitamin D berperan sebagai imunomodulator pada sistem imunitas tubuh.
Jurnal 4	Murai, <i>et al.</i> , 2021	Vitamin D berperan sebagai imunomodulator dan antiinflamasi dengan mengurangi produksi sitokin Th1 pro-inflamasi, seperti TNF $\alpha$ .
Jurnal 5	Meltzer, <i>et al.</i> , 2020	Vitamin D memodulasi fungsi kekebalan yang dapat meningkatkan pembersihan virus dan mengurangi respons inflamasi yang menghasilkan gejala, serta mengurangi produksi IL-6.
Jurnal 6	Ricci, <i>et al.</i> , 2020	Vitamin D berperan sebagai antiinflamasi yang mempengaruhi sekresi sitokin proinflamasi yaitu IL-6 dan IL-8.
Jurnal 8	Sabico, <i>et al.</i> , 2021.	Vitamin D berperan sebagai anti inflamasi dengan menurunkan regulasi responinflamasi.

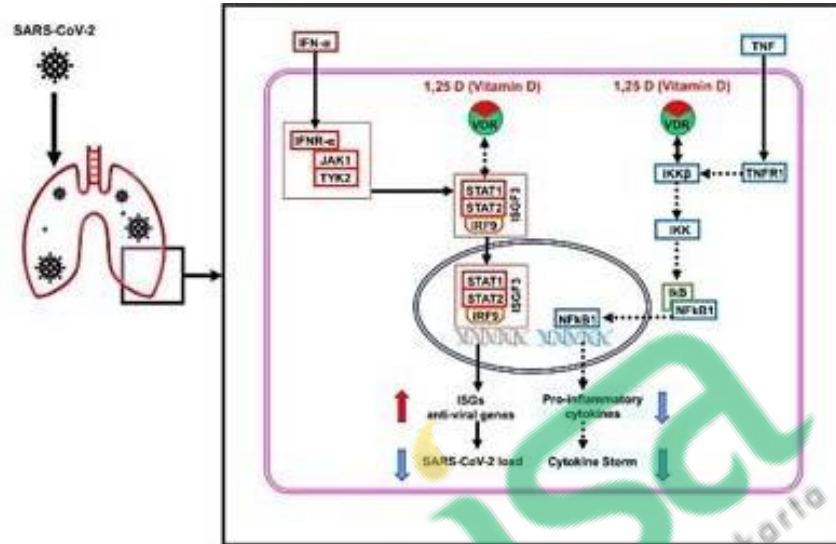
Jurnal 9	Ahmed, 2020	Vitamin D berperan sebagai antiinflamasi yang meminimalkan ekspresi sitokin proinflamasi dengan memblokir jalur pensinyalan NFkB1 yang diinduksi TNF- $\alpha$ .
Jurnal 10	Osman, <i>et al.</i> , 2020	Vitamin D berperan sebagai imunomodulator dan antiinflamasi, efek modulasi padaimunitas adaptif; 1,25(OH)2D3 menekan respon yang dimediasi oleh sel T helper tipe 1 (Th1) dengan terutama menekan produksi sitokin proinflamasi IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ .

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan dapat diketahui bahwa dalam mengatasi badai sitokin pada pasien COVID-19 vitamin D memiliki peran yang sangat baik terutama dalam menekan produksi sitokin. Sejauh ini belum ada referensi yang menunjukkan kadar sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19, akan tetapi vitamin D memiliki peran yaitu sebagai imunomodulator dan antiinflamasi. Imunomodulator bekerja untuk mengembalikan sistem imun sehingga memberikan manfaat yang besar untuk tubuh, manfaat dari imunomodulator yaitu memperkuat daya tahan tubuh, melawan berbagai patogen seperti

bakteri, virus, jamur dan parasit di dalam tubuh. Selain memiliki peran sebagai imunomodulator, vitamin D juga dapat menjadi antiinflamasi. Antiinflamasi adalah sifat yang dapat menekan atau mengurangi peradangan, radang atau inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai rangsangan dimana salah satunya adalah infeksi yang disebabkan oleh virus. Penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa bentuk aktif dari vitamin D memodulasi aktivitas makrofag dengan menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$  (Grant, *et al.*, 2020)

## 2. Mekanisme Vitamin D dalam Mengatasi Badai Sitokin pada Pasien COVID-19

Mekanisme vitamin D dalam mengatasi badai sitokin di dalam tubuh dapat dilihat pada Gambar 4.1 berikut.



Gambar 4. 1 Mekanisme Vitamin D dalam mengatasi badai sitokin (Ahmed,2020)

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Ahmed pada tahun 2020 vitamin D terbukti dapat berikatan dengan reseptornya dan bekerja melalui dua jalur untuk menekan badai sitokin dan mengurangi *viral load*. Peradangan yang terjadi menyebabkan munculnya TNF yang kemudian menstimulasi TNFR1, aktifnya TNFR1 dapat menginduksi IKKβ. Bentuk aktif vitamin D berperan dengan

meningkatkan interaksi dengan IKKβ untuk mencegah fosforilasi IKKβ dan pembentukan IKK aktif. Sehingga penurunan IκB diblokir yang menyebabkan pencegahan translokasi NFκB1 ke dalam inti sel, akibatnya transkripsi dan ekspresi gen NFκB1 ditekan sehingga produksi sitokin proinflamasi juga menurun yang akhirnya dapat mengatasi kejadian badai sitokin dalam tubuh

### 3. Tingkat Defisiensi Kadar Vitamin D dalam Darah Dapat Meningkatkan Keparahan Badai Sitokin

Pasien yang memiliki kadar vitamin D yang rendah dalam tubuh dapat meningkatkan keparahan badai sitokin, hal tersebut dapat dilihat pada tabel 4.3 berikut.

Tabel 4. 3 Perbandingan Pasien COVID-19 Sebelum dan Sesudah Pemberian Vitamin D

Komponen Jurnal	Peneliti	Sebelum	Sesudah
-----------------	----------	---------	---------

Jurnal 1	Curriel, <i>etal.</i> , 2021	Kadar vitamin D dalam tubuh rendah yaitu <20ng/mL dan penurunan nilai vitamin D mengakibatkan keparahan infeksi COVID-19 yang lebih tinggi yaitu badai sitokin dan juga kematian.	Kadar vitamin D meningkat menjadi >30ng/mL dan pasien yang mengalami COVID-19 tingkat kesembuhannya tinggi
Jurnal 4	Murai, <i>et al.</i> , 2021	Kadar vitamin D dalam tubuh rendah yaitu <20ng/mL dan mengalami tingkat keparahan klinis yang tinggi	Kadar vitamin D meningkat menjadi >30ng/mL dan mengurangi keparahan klinis yang terjadi pada pasien.
Jurnal 5	Metlzer, <i>etal.</i> , 2020	Pasien mengalami defisiensi vitamin D dengan kadar <20ng/mL dan pasien mengalami peradangan.	Peradangan pada pasien berkurang dan kadar vitamin D meningkat menjadi >30ng/mL.
Jurnal 7	Annweil <i>er, et al.</i> , 2020	Mengalami COVID-19 dengan tingkat keparahan tinggi hingga ada yang mengalami kematian dan kadar vitamin D dalam tubuh rendah.	Mengurangi tingkat keparahan pada pasien dan meningkatkan kadar vitamin D dalam tubuh.
Jurnal 8	Sabico, <i>etal.</i> , 2021	Mengalami gejala parah dan kadar vitamin D dalam tubuh rendah yaitu <20ng/mL.	Kadar vitamin D dalam tubuh meningkat menjadi >30ng/mL dan mengurangi tingkat gejala pada pasien.

Berdasarkan tabel diatas dapat diketahui bahwa pasien COVID-19 banyak mengalami defisiensi vitamin D, kadar vitamin D pada pasien COVID-19 banyak yang <20ng/mL dengan kadar tersebut biasanya pasien akan mengalami tingkat keparahan

yang tinggi bahkan dapat menyebabkan kematian. Pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan kadar vitamin D yang rendah di dalam tubuh, mengurangi tingkat keparahan dan menurunkan tingkat kematian. Vitamin D telah terbukti dalam



menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan. Peran vitamin D dengan konsentrasi tinggi dalam menurunkan risiko infeksi coronavirus. Suplementasi vitamin D3 dapat diberikan untuk meningkatkan konsentrasi vitamin D. Kisaran optimal vitamin D untuk mencapai efek protektif adalah 40-60 ng/mL (Grant, *et al.*, 2020).

### SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan peneliti menyimpulkan sebagai berikut:

1. Vitamin D memiliki peran sebagai imunomodulator dan antiinflamasi yang dapat menekan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8 sehingga dalam mekanismenya bentuk aktif dari vitamin D dapat mengatasi badai sitokin pada pasien COVID-19.
2. Vitamin D dapat menurunkan potensi keparahan badai sitokin pada pasien COVID-19.

### SARAN

Berdasarkan penelitian *literature review*: peran vitamin D dalam mengatasi disregulasi sitokin pada pasien COVID-19 maka perlu adanya penelitian lanjutan mengenai peran vitamin D dalam menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8 pada pasien COVID-19.

### DAFTAR PUSTAKA

Ahmed, F. (2020). A Network-Based Analysis Reveals the Mechanism Underlying Vitamin D in Suppressing *Cytokine storm* And Virus in SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in*

*Immunology*. 11, 590459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590459>.

Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dub e V, Legrand E, Sacco G, (2020). Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID-19 Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 12(11), 3377. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>.

Annweiler, C., Hanotte, B., Grandin de l'Epervier, C., Sabatierf, JM., Lafaie, L., Celarier, T. (2020). Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 204, 105771.

<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771>.

Baktash, V., Hosack, T., Patel, N., Shah, S., Kandiah, P., Van den Abbeele, K., Mandal, AKJ., Missouriis, CG. (2020). Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 97, 442-447. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712>.

Curiel, MD., Cabello, A., Pinel, RA., Mansur, L., Frades, SH., Fernandez, MI., *et al.* (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, 105928.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021>
- Grant, WB., Lahore, H., McDonnell, SL., Baggerly, CA., *et al.* (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>.
- Li, G., & Fan, Y. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology.* 92(4), 424-432.  
<https://doi.org/10.1002/jmv.2568>.
- Meltzer, DO., Best, TJ., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., Solway, J. (2020). Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Network.* 3(9), e2019722.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>.
- Osman, W., Al Fahdia, F., Al Salmic, I., Al Khalilid, H., Gokhaled, A., Khamisb, F. (2021). Serum Calcium and Vitamin D levels: Correlation with severity of COVID-19 in hospitalized patients in Royal Hospital, Oman. *International Journal of Infectious Diseases.* 107, 153-163.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.050>
- Ricci, A., Pagliuca, A., D'Ascanio, M., Innammorato, M., De Vitis, C., Mancini, R. (2021). Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients. *Respir Res.* 22,76.  
<https://doi.org/10.1186/s12931-021-01666-3>.
- Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, Alshingetti N, Alomar SY, Alnaami AM, Amer OE, Hussain SD, Al Daghri NM. (2021). Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 13(7),2170.  
<https://doi.org/10.3390/nu13072170>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J., *et al.* (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA,* 323(11), 1061-1069.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. (2020). Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology,* 158(6), 1831-1833.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>

