

**LITERATURE REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN
SUPLEMEN VITAMIN C DAN VITAMIN D
TERHADAP INTERLEUKIN 6 PADA COVID-19**

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun Oleh :
Auwalid Yuliatul Nafi'ah
1811304115**

**PROGAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2022**

**LITERATURE REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN
VITAMIN C DAN VITAMIN D TERHADAP INTERLEUKIN 6 PADA
COVID-19**

NASKAH PUBLIKASI

Disusun oleh:
AUWALID YULIATUL NAFT'AH
1811304115

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
15 November 2022 08:45:33



LITERATURE REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN VITAMIN C DAN VITAMIN D TERHADAP INTERLEUKIN 6 PADA COVID-19¹⁾

Auwalid Yuliatul Nafi²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRAK

Corona virus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dan menjadi pandemi di awal tahun 2020. Kadar interleukin-6 (IL-6) merupakan penanda inflamasi yang akan meningkat pada kasus COVID-19. Penyakit ini dapat diterapi dengan pemberian vitamin C dan vitamin D yang berperan sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian suplemen vitamin C dan vitamin D terhadap kadar interleukin-6 pada COVID-19. Metode yang digunakan, yaitu ulasan pada dua *database PubMed* dan *Google Scholar*. Jurnal yang diulas memuat pengukuran dosis vitamin C dan vitamin D terhadap kadar IL-6 pada pasien COVID-19 dengan status keparahan tinggi. Hasil penelusuran literatur diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan bahwa sesudah pemberian vitamin C dosis tinggi sebanyak 12 g terdapat penurunan persentase kadar IL-6 sebesar 95,3% dibanding sebelum pemberian, sedangkan vitamin D dosis tinggi sebesar 60.000 IU terdapat penurunan kadar IL-6 mencapai 3 pg/mL dari sebelumnya yakni 15 pg/mL. Variasi penambahan dosis tinggi menunjukkan kecenderungan kadar IL-6 yang semakin rendah di COVID-19. Beberapa faktor yang mempengaruhi efektivitas pemberian vitamin C dan D antara lain: usia, jenis kelamin, komorbid dan berat badan. Kesimpulan pada penelitian ini Pemberian vitamin C dan vitamin D dengan dosis tinggi berperan sebagai immunosupresor kadar IL-6 pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan yang tinggi. Disarankan penelitian lebih lanjut perlu dilakukan terkait dosis dan waktu yang optimal dalam pemberian vitamin C dan vitamin D terhadap penurunan sitokin pro-inflamasi lainnya pada penyakit COVID-19.

Kata kunci : Pasien COVID-19, Vitamin C, Vitamin D, IL-6

Kepustakaan : 74 Referensi (2010-2022)

¹⁾Judul Skripsi

²⁾Mahasiswa Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas „Aisyiyah Yogyakarta

³⁾Dosen Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas „Aisyiyah Yogyakarta

A LITERATURE REVIEW: EFFECT OF VITAMIN C AND VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON INTERLEUKIN 6 IN COVID-19¹⁾

Auwalid Yuliatul Nafi'ah²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRACT

Corona virus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and became a pandemic in early 2020. Interleukin-6 (IL-6) levels are a marker of inflammation that will increase in cases of COVID-19. This disease can be treated by giving vitamin C and vitamin D which act as anti-oxidants and anti-inflammatory. The purpose of this study was to determine the effect of vitamin C and vitamin D supplements on interleukin-6 levels in COVID-19. The method used reviews on two databases PubMed and Google Scholar. The journal reviewed contains measurements of doses of vitamin C and vitamin D on IL-6 levels in COVID-19 patients with high severity status. The results of a literature search obtained 10 journals which showed that after administration of high doses of vitamin C as much as 12 g there was a decrease in the percentage of IL-6 levels by 95.3% compared to before administration, while high doses of vitamin D of 60,000 IU there was a decrease in IL-6 levels reaching 3 pg/mL from the previous 15 pg/mL. Variations in the addition of high doses indicate a tendency for lower levels of IL-6 in COVID-19. Several factors that affect the effectiveness of vitamin C and D administration include: age, gender, comorbidities and body weight. The conclusion of this study is that the administration of high doses of vitamin C and vitamin D acts as an immunosuppressor for IL-6 levels in COVID-19 patients with high severity. It is suggested that further research needs to be done regarding the optimal dose and time of administration of vitamin C and vitamin D to decrease other pro-inflammatory cytokines in COVID-19 disease.

Keywords : COVID-19 patients, Vitamin C, Vitamin D, IL-6

Literature : 74 References (2010-2022)

¹⁾Title

²⁾Students of Medical Laboratory Technology Study Program, Faculty of Health Sciences, University of 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾Lecturer of the Faculty of Health Sciences, University of 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Corona virus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus yang sekarang menjadi masalah kesehatan global. Penyakit ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang pertama kali ditemukan di Wuhan pada akhir tahun 2019 (WHO, 2020). Virus Corona merupakan jenis virus RNA yang memiliki *envelope* dan banyak terdapat pada hewan dan manusia (Setiawan & Irfani, 2022).

Indonesia merupakan salah satu Negara yang terdampak COVID-19, menurut data WHO kasus terkonfirmasi COVID-19 mencapai angka 4.244.761, dengan kasus kematian akibat COVID-19 sebanyak 143.423 kasus (WHO, 2021). COVID-19 adalah penyebab utama kematian ketiga untuk anak-anak dan orang dewasa (697,5 kematian / juta), hanya peringkat di belakang penyakit jantung (1287,7 kematian / juta) dan kanker (1219,8 kematian / juta) dan kanker (1219,8) kematian / juta) (WHO, 2020).

COVID-19 dapat memengaruhi sistem kekebalan dengan menghasilkan respons inflamasi dalam tubuh pasien COVID-19, hingga dapat mengalami perburukan penyakit pada pasien COVID-19 (Aramita & Irfani, 2020). Perburukan ini berkaitan erat dengan disregulasi atau pelepasan sitokin yang berlebihan hingga dapat menyebabkan badai sitokin (Hira Shakoor, *et al.*, 2021).

Komplikasi COVID-19 menunjukkan tingginya serum interleukin-6 (IL-6), yang menunjukkan bahwa ada proses hiperinflamatori (Ye Q *et al.*, 2020).

Sistem kekebalan memiliki peranan yang sangat penting untuk melawan berbagai jenis infeksi, namun untuk membuat kekebalan berfungsi dengan baik diperlukan beberapa suplemen seperti vitamin C dan vitamin D (Guidance, 2020).

Vitamin C berperan sebagai antioksidan yang membantu mengatasi semua jenis sel yang rusak dan melawan infeksi, itulah sebabnya vitamin C dianggap bisa membantu dalam COVID-19 (Kirchdoerfer, *et al.*, 2016). Mengonsumsi vitamin C secara intravena juga memiliki efek yang kuat untuk menurunkan terjadinya infeksi virus (Fowler, *et al.*, 2017). Vitamin D dapat meningkatkan sitokin anti-inflamasi dan menurunkan sitokin pro-inflamasi di antaranya, vitamin D dapat mengatur produksi respon imun adaptif yang diproduksi pada T helper tipe-2 (Th2), dengan menghambat fungsi sel T helper tipe-1 (Th1). (Gorman, *et al.*, 2017).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah *systematic review*, tujuannya untuk mensistesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang sudah ada. Strategi penelusuran literatur berupa jurnal elektronik dilakukan melalui pencarian kata kunci yang merujuk

pada penelitian ini. Sumber pencarian artikel utama sebagai rujukan pencarian yaitu *Google Scholar* dan *PubMed*.

Langkah dalam pengumpulan data pada penelitian ini dengan mengidentifikasi kata kunci untuk mencari literatur yang digunakan dalam *literature review*. Salah satu metode yang digunakan dalam pencarian literatur yaitu PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). Kata kunci yang digunakan adalah Berdasarkan judul penelitian diatas maka PICO dapat ditentukan, yaitu P= "*patient COVID-19*", I = "*vit C dan vit D*", C = "-", dan O = "*IL-6*".

Kriteria literatur yang digunakan adalah Literatur jurnal berbahasa Inggris dan Indonesia, dapat diakses *full text*, artikel jurnal penelitian yang mencakup tiga atau lebih kata kunci pencarian pada *database* pencarian, artikel jurnal membahas tentang vitamin C atau vitamin D yang diberikan pada pasien COVID-19 yang memiliki kadar IL-6.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan metode penelusuran yang dilakukan, diperoleh jurnal ilmiah 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi serta relevan dengan masalah dan tujuan penelitian ini. Menyatakan bahwa pemberian vitamin C dan vitamin D dapat berpengaruh terhadap kadar interleukin 6 pada pasien COVID-19 dengan status keparahan yang tinggi.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menelaah pengaruh pemberian suplemen vitamin C dan vitamin D terhadap kadar IL-6 pada COVID-19 untuk dapat membantu dalam proses pencegahan dan pengobatan COVID-19.

PEMBAHASAN

1. Kaitan Nilai Probabilitas Atau Signifikansi Pengaruh Vitamin C Menurunkan IL-6 pada pasien COVID-19

Interleukin-6 (IL-6) merupakan penanda dalam proses inflamasi atau masuk dalam kategori sitokin pro-inflamasi. Pada kasus COVID-19 dengan kondisi keparahan yang cukup tinggi salah satu penanda inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) akan mengalami peningkatan. Kadar normal interleukin-6 dalam serum sebesar <4 pg/ml, jika kadar lebih dapat dikatakan kadar IL-6 meningkat atau tubuh telah mengalami suatu proses inflamasi (Siagian, 2018).

Vitamin C atau asam askorbat merupakan vitamin yang mudah larut dalam air yang memiliki manfaat sebagai antioksidan dan dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi. Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait efek vitamin C terhadap IL-6 membuktikan bahwa zat tersebut dapat berperan sebagai alternatif dalam penanganan keparahan pasien COVID-19.

Hal ini didukung oleh beberapa hasil penelitian yang

berkaitan dengan nilai probabilitas (*p value*) atau nilai signifikansi terkait efek vitamin C terhadap IL-6 pada

pasien COVID-19 telah dirangkum dalam tabel berikut:

Tabel 4.7 Nilai Probabilitas Atau Signifikansi Efek Vitamin C Terhadap IL-6 Pada Pasien Covid-19

No	Parameter	Hasil	Ref
1	IL-6	Sebelum $p = <0,791$ Sesudah $p = <0,003$	1
2	IL-6	Tidak memengaruhi kadar IL-6	5
3	IL-6	Terjadi penurunan kadar IL-6	8
4	IL-6	Menurunkan kadar inflamasi	9
5	IL-6	$P = 0,04$	10

Beberapa penelitian menunjukkan hasil nilai probabilitas atau nilai signifikan di bawah $p 0.05$ artinya dianggap berhasil menemukan efek yang signifikan. Penelitian Goazhi, *et al.* (2021) (referensi 1) menunjukkan bahwa kadar IL-6 sebelum perlakuan diberikan terapi vitamin C nilai signifikansi di atas $p 0.05$ dan setelah pemberian terapi vitamin C terjadi penurunan hasil *p value*, yang artinya ditemukan efek yang signifikan dari penelitian tersebut. Penelitian Zhang, *et al.* (2021) (referensi 10) nilai signifikan di bawah $p 0.05$ artinya memiliki pengaruh pemberian vitamin C. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Beata (2020) (referensi 8) dan Hoang, *et al.* (2020) (referensi 9) menyatakan terjadi penurunan kadar IL-6. Hasil penelitian yang berbeda ditunjukkan oleh Gao, *et al.* (2021) (referensi 5)

yang menyatakan bahwa tidak terjadi penurunan kadar IL-6 yang signifikan namun dapat menurunkan kadar IL-6.

2. Pemberian Dosis Vitamin C Terhadap IL-6

Kadar IL-6 menunjukkan hasil yang bervariasi sesuai dengan dosis vitamin C yang diberikan. Penelitian dengan subjek keparahan COVID-19 lebih dominan digunakan karena memiliki karakteristik tingkat inflamasinya cukup tinggi. Dosis vitamin C yang diberikan terhadap pasien merupakan dosis tinggi, yang menurut penelitian dianggap mampu menangani kasus inflamasi. Pemberian dosis vitamin C terdapat dalam Tabel 4.8 berikut:

Tabel 4.8 Pemberian Dosis Vitamin C Pada Pasien *Severe* COVID-19

No	Dosis	Kelompok	Hasil	Ref
1	12 g/ hari	135 orang (I = Sebelum; II = Sesudah)	I = 82,4% II = 95,3%	1
2	6 g /hari	76 orang I = Terapi Vit C II = Terapi standar	I = 63,9% II = 36,1%	5
3	1 g – 3 g/ hari	(I = Sebelum; II = Sesudah)	Penurunan IL-6	8
4	-	-	Penurunan IL-6	9
5	12 g/ hari	56 orang I = Kelompok HDIVC II = Kelompok pengganti	I = 19,42 II = 158,00	10

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa terdapat perbedaan pemberian dosis vitamin C pada pasien COVID-19. Penelitian Gaozhi, *et al.* (2021) (referensi 1) menunjukkan bahwa pemberian dosis 12 g terjadi peningkatan persentase dalam penurunan penanda inflamasi yaitu IL-6 dari 82,4% menjadi 95,3%, begitu juga dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Gao, *et al.* (2021) (referensi 5) menyatakan persentase dosis tinggi vitamin C membantu dalam dukungan oksigen sebesar 63,9% dan pemberian vitamin C dosis tinggi tidak terlalu mempengaruhi kadar IL-6, namun dapat menurunkan mortalitas tanpa efek samping. Perbedaan presentase pada beberapa penelitian yang menggunakan pasien COVID-19 dengan keparahan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tinggi rendahnya inflamasi

yang terjadi pada setiap individu dan dosis maupun lama waktu perlakuan dari masing-masing peneliti. Untuk penelitian yang dilakukan oleh Beata (2022) (referensi 8) dan Zhang, *et al.* (2021) (refensi 10) IL-6 pada kelompok HDIVC lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pengganti, terjadi penurunan IL-6 namun tidak terlalu signifikan.

Pemberian dosis vitamin C semata-mata bukan hanya sekedar diberikan, pemberian dosis 12 g yang dilakukan oleh Gaozhi, *et al.*, (2021) (referensi 1) dan Zhang, *et al.* (2021) (referensi 10) tidak semua dosis perhari 12 g langsung diberikan pada pasien, namun pemberian dibagi per 50 ml per hari selama 7 hari. Perlakuan berbeda dilakukan oleh Beata (2022) (referensi 8) pemberian dosis 1g – 3g didasarkan pada perbedaan usia untuk anak-anak

diberikan dosis 1g/hari, sedangkan orang dewasa diberikan dosis 3g/hari. Pemberian dosis juga tidak semua diberikan 1g dan 3g langsung namun diberi takaran 1000 mg/hari-1500 mg/hari selama 7-14 hari. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Gao, *et al.* (2021) (referensi 5) diperlakukan yang sama dengan pembagian kadar dosis perharinya.

Penentuan dosis berkaitan dengan status keparahan COVID-19 artinya semakin tinggi status keparahan pada pasien maka penanda inflamasi juga akan meningkat salah satunya kadar IL-6, maka dari itu perlu pemberian dosis yang tinggi vitamin C, supaya efek yang ditimbulkan juga terlihat.

Dalam pemberian dosis vitamin C akan lebih efektif jika pemberian lewat intravena atau melalui infus dibanding melalui oral karena melalui intravena atau infus vitamin C akan langsung masuk dalam aliran darah dan itu lebih efektif di banding oral yang melalui proses pencernaan terlebih dahulu. Hal ini sejalan dengan pernyataan Atsue Yanagisawa, MD, PhD. *Presiden Japanese College of Intravenous Therapy* menyatakan bahwa metode spesifik pemberian vitamin C ini sangat penting karena efek vitamin C minimal 10 kali lebih kuat jika diberikan secara intravena dibanding oral dan memberikan efek antivirus yang aman, efektif, dan berspektrum luas. Vitamin C melalui intravena dengan dosis tinggi biasanya digunakan dalam terapi

komplementer dan alternatif untuk mengobati berbagai macam kondisi, termasuk infeksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 20.000 pasien menerima vitamin C lewat intravena selama periode 2 tahun, dengan jumlah rata-rata infus per pasien, tidak ada efek samping serius yang pasti yang dilaporkan dan sejumlah kecil efek samping sekunder yang dilaporkan (Syed *et al.*, 2014).

Pemberian dosis optimal pemberian vitamin C untuk pengobatan sangat bervariasi, terutama dengan pemberian vitamin C dosis tinggi. Percobaan *Pharmacokinetics* menyimpulkan 2-3 g/hari vitamin C intravena diperlukan hanya untuk menormalkan kadar plasma, sedangkan dengan penggunaan dosis yang lebih tinggi dibutuhkan untuk mencapai tingkat terapi suprafasiologis (Lykkesfeldt *et al.*, 2019). Untuk pemberian suplemen oral dengan dosis >3 g terlihat memiliki efek aman serta menunjukkan ampuh dalam pencegahan dan perbaikan infeksi pernapasan dan sistemik (Carr *et al.*, 2017). Jadi dapat diartikan selama pemberian dosis tinggi tidak terdapat efek samping dan sesuai dengan dosis harian tidak akan memiliki dampak buruk dalam tubuh pasien.

3. Kaitan Nilai Probabilitas Atau Signifikansi Pengaruh Vitamin D Menurunkan IL-6 pada pasien COVID-19

Mekanisme inflamasi pada COVID-19 diawali dengan tingginya hasil pemeriksaan PCR. Hal ini disebabkan karena sistem imun merespon terhadap infeksi SARS-CoV-2, bagian-bagian dari SARS-CoV-2 dapat dideteksi oleh Toll-like-receptor (TLR). TLR tersebut mengaktifasi protein adaptor lalu protein adaptor akan mengaktifasi factor transkripsi (NF-kB). Kemudian (NF-kB) akan mengekspresikan gen pro-inflamasi penghasil sitokin salah satunya IL-6.

Untuk meredam respons imun bawaan maupun adaptif vitamin D dipercaya mampu mengurangi keparahan COVID-19 dengan menurunkan regulasi beberapa sitokin termasuk IL-6.

Vitamin D sebagian besar disintesis secara endogen di kulit selama paparan matahari namun dapat juga disintesis secara endogen dari makanan dan suplemen. Salah satu beredar 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yang dilihat mampu menjadi indikator terbaik status vitamin D, karena memperlihatkan asupan dan produksi (Sassi *et al.*, 2018).

Hal ini didukung oleh beberapa hasil penelitian yang berkaitan dengan nilai probabilitas (P Value) atau signifikansi untuk melihat peluang terkecil suatu pengujian dari efek vitamin D terhadap IL-6 pada pasien COVID-19 telah dirangkum dalam tabel berikut:

Tabel 4.9 Nilai Probabilitas Atau Signifikansi Efek Vitamin D Terhadap IL-6 Pada Pasien Covid-19

No	Parameter	Hasil	Ref
1	IL-6	$P = <0,05$	2
2	IL-6	$P = <0,05$	3
3	IL-6	$P = <0,050$	4
4	IL-6	$P = <0,01$	6
5	IL-6	$P = 0,04$	7

Nilai probabilitas atau signifikansi pada masing-masing penelitian dibawah nilai $p < 0,05$ artinya dianggap berhasil menemukan efek yang signifikan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bayraktar, *et al.* (2021) (referensi 6) dan Maheshwar, *et al.* (2021) (referensi 3) yang

menyatakan hasil statistika penelitian mereka berkorelasi positif yang artinya sangat signifikansi dimana p value sebesar $<0,01$. Sedangkan untuk hasil $p = <0,05$ penelitian yang dilakukan Juraj, *et al.* (2022) (referensi 2) dan Visser, *et al.* (2022) (referensi 4) menyatakan adanya korelasi signifikan antara kadar

vitamin D yang lebih tinggi dan IL-6 yang lebih rendah. Sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan Fernandes *et al.* (2022) (referensi 7) signifikansi $p = 0,04$ dengan dikaitkan interaksi kelompok dan waktu.

4. Pemberian Dosis Vitamin D Terhadap IL-6

Pemberian vitamin D dengan dosis/ konsentrasi yang bervariasi dapat dilakukan untuk menilai proporsi dosis optimal untuk menurunkan kadar interleukin-6 (IL-6) sebagai respon inflamasi pada COVID-19. Variasi dosis vitamin D serta hasil kadar IL-6 ditunjukkan pada Tabel 4.10 berikut.

Tabel 4.10 Pemberian Dosis Vitamin D Pada Pasien *Severe* COVID-19

No	Dosis	Kelompok	Hasil	Ref
1	30.000 IU diikuti 7500 IU/hari	168 orang I = kadar vit D serum <12 ng/mL pada IL-6 II = kadar vit D serum >12 ng/ml pada IL-6	I = $143,6 \pm 330$ II = $171,1 \pm 475$	2
2	60.000 IU	137 orang I = Kelompok Vit D II = Kelompok Non Vit D	I = 15 pg/mL I 3 pg/mL II 3 pg/mL II 4 pg/mL	3
3		135 orang I = Sebelum II = Sesudah	I = 153,0 pg/mL II = 30,3 pg/mL	4
4		74 orang I = Kelompok Pasien II = Kelompok Kontrol	I = $6,82 \pm 3,29$ II = $21,96 \pm 5,39$	6
5	200.000 IU	200 orang I = kelompok vit D II = kelompok placebo	I = $26,8 \pm 48,7$ pg/mL I 16,4 \pm 41,2 pg/mL II = $25,3 \pm 40,5$ pg/mL II = $17,4 \pm 38,6$ pg/mL	7

Berdasarkan tabel di atas variasi dosis yang diberikan menghasilkan efek penurunan kadar IL-6. Hasil pemeriksaan yang dilakukan Visser, *et al.* (2022)

(referensi 4) menunjukkan kecenderungan kadar IL-6 pasien dengan kondisi buruk lebih meningkat, dibanding pasien dengan kondisi baik, namun penelitian

tersebut tidak disebutkan dosis yang digunakan dalam penelitian tersebut. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Maheshwar, *et al.* (2021) (referensi 3) kadar IL-6 dengan pemberian dosis sebesar 60.000 IU pada kelompok vitamin D mengalami penurunan kadar IL-6 dari sebelum pemberian dan sesudah pemberian dibanding dengan kelompok non vitamin D. Sedangkan untuk hasil penelitian yang dilakukan oleh Fernandes, *et al.* (2022) (referensi 7) dengan menggunakan dosis 200.000 IU terjadi penurunan kadar IL-6 dari sebelum dan sesudah pemberian baik pada kelompok vitamin D maupun kelompok placebo.

Hal berbeda pada penelitian Bayraktar, *et al.* (2021) (referensi 6) hasil pemeriksaan yang disampaikan bukan kadar IL-6 namun kadar serum vitamin D yang secara mekanisme vitamin D yang dihasilkan dari metabolisme tubuh ketika terjadi inflamasi. Maka dari itu hasil kadarnya lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Sedangkan untuk hasil penelitian dari Juraj, *et al.* (2022) (referensi 2) dengan pemberian dosis sebesar 30.000 IU diikuti 7500 IU/ hari berdasarkan kelompok dengan serum vitamin D >12 ng/mL dengan parameter IL-6 maka kenaikan kadar vitamin D tinggi dibanding serum vitamin D <12 ng/mL sehingga mampu menjadi imunomodulator efektif, dan Pasien dengan 25(OH) D <12 ng/ml memiliki penyakit ginjal kronis yang lebih umum, indeks

komorbiditas *Charlson* yang lebih tinggi, dan viral load yang lebih tinggi daripada mereka yang memiliki vitamin D >12 ng/ml Kematian 11% lebih tinggi pada kelompok dengan vitamin D <12 ng/ml (55% vs 44%, $p < 0,05$).

Pemberian dosis vitamin D di rekomendasikan menggunakan dosis tinggi dengan mempertimbangkan status penyakit, kadar vitamin D dasar dan berat badan. Pemberian dosis besar vitamin D (200.000–300.000 IU) dianggap sebagai strategi pengobatan yang efektif untuk penyakit kronis yang beragam seperti tuberkulosis dan rheumatoid arthritis (Holick, 2015). Jika dosis >300.000 IU disarankan untuk dihindari ditakutkan pasien mengalami toksisitas, hiperkalsiuria dan hiperkalsemia. Penggunaan dosis ini juga perlu pengawasan dan setiap pemberian dosis tinggi perlu dilakukan pengenceran terlebih dahulu.

Namun pendapat lain mengatakan pemberian vitamin D 100.000 IU selama beberapa minggu atau bulan dapat menimbulkan gejala sulit berkonsentrasi, apatis, depresi, psikosis, muntah, nyeri abdomen, polydipsia, konstipasi, hipertensi, polyuria, dan dehidrasi. Untuk dikatakan toksisitas vitamin D bila kadar 25(OH)D >150 ng/mL, jadi bisa dikatakan dari hasil tabel jurnal yang didapatkan kadar 25(OH)D dibawah > 150 ng/mL yang berarti pasien tidak mengalami toksisitas.

5. Pemberian Vitamin C dan Vitamin D Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Komorbid dan Berat Badan

a. Usia

Penelitian yang dilakukan oleh Bayraktar, *et al.* (2021) (referensi 6) pada populasi pasien yang dilibatkan dibagi berdasarkan usia dengan kelompok kontrol, perempuan (usia rata-rata $53,72 \pm 17,02$ tahun) dan laki-laki (usia rata-rata $52,60 \pm 15,88$ tahun). Sedangkan kelompok COVID-19, perempuan (usia rata-rata $52,22 \pm 14,61$ tahun) laki-laki (usia rata-rata $54,17 \pm 11,44$ tahun), hasil penelitiannya menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam usia antara kelompok pasien dan kelompok kontrol. Penelitian Maheshwar, *et al.* (2021) subjek pasien tidak ada perbedaan usia yang signifikan. Artinya usia pada penelitian tersebut tidak mempengaruhi hasil dalam pemberian vitamin D.

Hasil penelitian Gao, *et al.* (2021) menyatakan bahwa usia >60 tahun setelah pemberian vitamin C risiko kemarian lebih rendah dibanding terapi standar. Untuk usia lanjut pemberian dosis mungkin ada perbedaan dengan usia produktif, hal ini karena diusia lanjut kemampuan ginjal menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D dan vitamin C juga menurun. Untuk batas asupan vitamin D 4000 IU/ hari diberikan untuk usia 9 tahun ke atas (Kennel et al., 2010).

b. Jenis Kelamin

Pada dasarnya jenis kelamin memiliki pengaruh dalam pemberian dosis vitamin C dan vitamin D. Menurut Ernawati, *et al.* (2015) laki-laki seharusnya mempunyai rata-rata kadar vitamin C dan vitamin D lebih tinggi dibandingkan dengan rata-rata kadar vitamin C dan vitamin D perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Zhang, *et al.* (2021) subjek pasien dengan 100% berjenis kelamin laki-laki karena dosis pemberian vitamin C besar yaitu 12 g/hari. Begitu juga dengan penelitian Visser, *et al.* (2022) subjek pasien berjenis kelamin laki-laki semua. Namun sebagian literatur untuk jenis kelamin tidak dibedakan dalam perlakuan pemberian vitamin C dan vitamin D. hal tersebut tidak mengganggu hasil yang diperoleh.

c. Komorbid

Komorbid dapat diartikan sebagai penyakit penyerta saat teridentifikasi positif COVID-19, pasien yang memiliki komorbid perlu diperlakukan khusus dalam pemberian dosis tinggi baik vitamin C maupun vitamin D. Komorbid pada pasien COVID-19 antara lain hipertensi, gagal ginjal, diabetes, obesitas, penyakit hati serta penyakit paru. Pemberian dosis vitamin C berlebih pada komorbid gagal ginjal dapat mengganggu kerja ginjal karena ginjal bekerja tidak seperti normalnya, dan hal tersebut dapat meningkatkan risiko batu ginjal karena dapat meningkatkan kadar oksalat dalam urine dan

menghasilkan batu ginjal kalsium oksalat. Sedangkan apabila konsumsi vitamin D berlebih maka akan terjadi hiperkalsemia menyebabkan kehilangan kadar air dalam tubuh menyebabkan sering buang air kecil dan pengapuran ginjal.

Penelitian Jurac, *et al.* (2022) pemberian dosis 30.000 IU dengan kadar serum vitamin D >12ng/mL presentase untuk memilki penyakit ginjal kronis lebih rendah dibanding kadar serum vitamin D <12 ng/mL. Dalam pemberian vitamin C maupun vitamin D perlu dilihat pasien sebelumnya mengkonsumsi obat tertentu tidak dikhawatirkan terjadi polifarmasi yang menyebabkan risiko interaksi obat pada pasien COVID-19 (Rahman *et al.*, 2020). Oleh karena itu, manajemen yang efisien harus diberikan kepada pasien dengan komorbid agar memberikan perawatan yang optimal dan mengurangi angka kematian (Ejaz *et al.*, 2020).

d. Berat Badan

Berat badan atau indeks massa tubuh (IMT) juga berpengaruh dalam pemberian vitamin C dan vitamin D. Pada pemberian vitamin D dengan IMT kurus (<25 kg/m²) menunjukkan respons yang jauh lebih tinggi terhadap vitamin D pada tingkat dosis apapun dibanding dengan kelompok IMT lainnya, begitu juga sebaliknya dengan berat badan yang berlebih atau obesitas respons lebih lambat terhadap vitamin D pada tingkat dosis apapun. Perbedaan kadar (25(OH)D) serum

antara normal dan obesitas mungkin disebabkan oleh perbedaan pengenceran volume (Gallagher *et al.*, 2013). Penelitian Zhang, *et al.* (2021) karakter pasien memiliki berat badan antara 59-64 kg yang dinyatakan efektif dalam pemberian dosis 200 mg/hari dengan total asupan sebanyak 12 g dalam 4 hari.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dari penelitian tentang “Systematic Review: Pengaruh Pemberian Suplemen Vitamin C Dan Vitamin D Terhadap Interleukin 6 Pada Covid-19” yang telah dilakukan ini dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C dan vitamin D dengan dosis tinggi berperan sebagai immunosupresor terhadap IL-6 pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan yang tinggi. simpulan lain dari hasil penelitian ini adalah pemberian variasi dosis tinggi menunjukkan kecenderungan kadar IL-6 yang semakin rendah di pasien COVID-19 dan faktor pengaruh antara lain usia, jenis kelamin, komorbid dan berat badan menjadi tolak ukur dalam pemberian dosis vitamin C dan vitamin D.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian vitamin C dan vitamin D terhadap penanda sitokin pro-inflamasi pada penyakit COVID-19.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan perlakuan pemberian vitamin C dan vitamin D

pada dosis dan waktu yang optimal guna menilai efektivitas serta toksisitas dari perlakuan tersebut.

3. Perlu dilakukan penelitian mengenai faktor-faktor pengaruh pemberian vitamin C dan vitamin D sehingga menjadi tolak ukur dalam pemberian dosis nantinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Alan L Fernandes., Igor H Murai., Bruna Z Reis., Lucas P Sales., Mayara D Santos., Ana J Pinto., Karla F Goessler., Camila SC Duran., Carla BR Silva., André S Franco., Marina B Macedo., Henrique HH Dalmolin., Janaina Baggio., Guilherme GM Balbi., Leila Antonangelo., Valeria F Caparbo., Bruno Gualano and Rosa MR Pereira. (2022). *Am J Clin Nutr.* 115: 790-798.
- Beata M. Gruber-Bzura. (2022). High-Dose Vitamin C Supplementation as a Legitimate Anti-SARS-CoV-2 Prophylaxis in Healthy Subjects-Yes or No?. *Nutrients.* 979(14): 1-16.
- Carr AC., Patrice C Rosengrave., Simone B., Steve C., Jan M., Geoff M Shaw. (2017). Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care.* 21:300.
- Dengfeng Gao., Min Xu., Gang Wang., Jianrui Lv., Xiaorong Ma., Yonghong Guo., Dexin Zhang., Huiyun Yang., Wei Jiang., Fuxue Deng., Guozhi Xia., Ziwei Lu., Lv Lv., Shouping Gong. (2021). *Aging.* 13(5): 7020-7034.
- Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O. A., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 13(12), 1833-1839.
- Fitrah Ernawati., Basuki Budiman. (2015). Status Vitamin D Terkini Anak Indonesia Usia 2,0-12,9 Tahun. *J Gizi Indon.* 38(1):73-80.
- Fowler, A. et al. (2017). Intravenous Vitamin C as Adjunctive Therapy for Enterovirus/rhinovirus Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *World Journal of Critical Care Medicine.* 1(6):80-85.
- Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. (2013). The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25OHD in Thin and Obese Women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 136(1):195-200.
- Gorman, Shelley., Alysia G. Buckley., Kak-Ming Ling., Luke J. Berry., Vanessa S. Fear., Stephen M. Stick., Alexander N. Larcombe.,

- Anthony Kicic., & Prue H. Hart (2017). Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity. *Physiological Reports*. 5(15): 1–12.
- Guozhi Xia., Di Fan., Yanru He., Yaohu Zhu., Qiangsun Zheng. (2021). High-dose intravenous vitamin C attenuates hyperinflammation in severe coronavirus disease 2019. *Nutrition*. 1-5.
- Hira Shakoora, Jack Feehanb, Ayesha S. Al Dhaheria, Habiba I. Alia, Carine Platata, Leila Cheikh Ismaild, Vasso Apostolopoulosb, Lily Stojanovskaa. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Journal Maturitas*. 143(1):1-9.
- Holick MF. (2015). Vitamin D tidak toksik seperti yang pernah dipikirkan: perspektif historis dan terkini. *Mayo Clinic Proc*. 90:561–4.
- Jing Zhang., Xin Rao., Yiming Li., Yuan Zhu., Fang Liu., Guangling Guo., Guoshi Luo., Zhongji Meng., Daniel De Backer., Hui Xiang1 and Zhiyong Peng. (2021). Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Annals of Intensive Care*. 11(5): 1-12.
- Juraj Smaha., Martin Kužma., Kristína Brázdilová., Samuel Nachtmann., Martin Jankovský., Katarína Pastírová., Andrea Gažová., Peter Jackuliak., Zdenko Killinger., Ján Kyselovic̣., Tomáš Koller., Neil Binkley., Juraj Payer. (2022). Patients with COVID-19 pneumonia with 25(OH)D levels lower than 12 ng/ml are at increased risk of death. *International Journal of Infectious Diseases*. 116: 313-318.
- Kennel, K. A., Drake, M. T. & Hurley, D. L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clinic Proceedings*. 85(8):752–758.
- Kirchdoerfer R. (2016). Pre-fusion Structure of A Human Coronavirus Spike Protein. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 531(17200):118-121.
- Maheshwar Lakkireddy., SrikanthGoudGadiga., R. D. Malathi., Madhu Latha Karra., I. S. S.V. Prasad Murthy Raju., Ragini., Sangeetha Chinapaka., K. S. S. Sai Baba & Manohar Kandakatla. (2021). Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Journal Nature*. 1-8.
- Margot P. J. Visser., Anton S. M. Dofferhoff., Jody M. W. van den Ouweland., Henny van Daal., Cornelis Kramers.,

- Leon J. Schurgers., Rob Janssen and Jona Walk. (2022). *Frontiers in Nutrition*. 761191(8): 1-9.
- Nihayet Bayraktar., Hamdiye Turan., Mehmet Bayraktar., Ali Ozturk., Hamza Erdoğan. (2021). Analysis of serum cytokine and protective vitamin D levels in severe cases of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 1-7.
- Rahman, S., Singh, K., Dhingra, S., Charan, J., Sharma, P., Islam, S., Jahan, D., Iskandar, K., Samad, N., & Haque, M. (2020). The Double Burden of the COVID-19 Pandemic and Polypharmacy on Geriatric Population - Public Health Implications. *The Clin Risk Manag*. 16:1007-1022.
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. (2018) 10:1656.
- Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R. (2014). Uji coba keamanan fase I asam askorbat intravena pada pasien dengan sepsis berat. *J Transl Med*. 12:32.
- World Health Organization. (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Diambil pada <https://covid19.who.int/>. Diakses 10 November 2021.
- World Health Organization. (2020). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Diambil pada [https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronaviruses-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirusdisease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronaviruses-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirusdisease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Diakses pada 20 Februari 2022.
- World Health Organizatio. (2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Diambil pada <https://covid19.who.int/>. Diakses 10 November 2021.
- Ye Q, Wang B, Mao J. (2020). The pathogenesis and treatment of the „Cytokine Storm“ in COVID-19. *Journal Infect*. 80(6):607-13.
- Aramita, Z., & Irfani, F. N. (2020). Systematic Review: Pengaruh Pemberian Propolis terhadap Kadar Interleukin 6 (Il-6) dan Tumor Necrosis Factor A (Tnf-A) pada Diabetes Melitus Tipe-2. *UNISA Yogyakarta*, 6, 1-11. [http://digilib.unisayogya.ac.id/5529/1/Zahra Aramita_1611304014_TLM_Naspub - Zahra Aramita.pdf](http://digilib.unisayogya.ac.id/5529/1/ZahraAramita_1611304014_TLM_Naspub - Zahra Aramita.pdf)
- Setiawan, M. A. D., & Irfani, F. N. (2022). Gambaran Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (Il-6) pada Pasien Covid-19 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Bulan Mei-September 2021. *Universitas Aisyiyah Yogyakarta*, 6, 1-15. <http://digilib.unisayogya.ac.id/6684/1/1811304117-D4TLM-MUTIARA AYU DIASTIANA SETIAWAN - Ara.pdf>