



Hubungan Kadar Vitamin D dengan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 Dewasa dan Lanjut Usia

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Stella Andriana Putri,¹ Edy Rizal Wahyudi²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam,

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Populasi lanjut usia berisiko mengalami defisiensi vitamin D akibat beragam faktor, seperti kurangnya suplementasi dan gaya hidup, serta obesitas. COVID-19 merupakan penyakit infeksi dengan morbiditas dan mortalitas global. Beberapa studi terkait COVID-19, salah satunya meneliti potensi vitamin D sebagai proteksi terhadap COVID-19. **Tujuan:** Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan derajat keparahan pasien COVID-19 pada dewasa dan lanjut usia. **Metode:** Kami menelusuri *database* PubMed, Cochrane, EBSCOhost, dan Scopus untuk mencari dan menyaring studi dalam bentuk kohort. Selanjutnya beberapa artikel dengan isu serupa dianalisis menggunakan instrumen prognosis dari *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. **Hasil:** Didapatkan dua studi kohort prospektif yang lolos seleksi, yakni studi Baktash, dkk. (2020) dan Campi, dkk. (2021). Keduanya menunjukkan kadar vitamin D rendah berhubungan dengan prognosis klinis dan marka inflamasi yang lebih buruk pada kasus COVID-19 dewasa dan lanjut usia ($p < 0,05$). **Simpulan:** Kadar vitamin D rendah berisiko marka inflamasi ataupun prognosis klinis lebih buruk pada pasien COVID-19 dewasa dan lanjut usia.

Kata Kunci: COVID-19, kadar vitamin D, prognosis

ABSTRACT

Background: Elderlies as well as adults are high-risk populations for vitamin D deficiency, caused by lack of supplementation, lifestyle, or obesity. COVID-19 is an infectious disease with global morbidity and mortality. Some studies showed vitamin D's potential for protection against COVID-19. **Objective:** This evidence-based case report was to investigate the association between vitamin D levels with COVID-19 severity in adult and elderly patients. **Method:** Database such as PubMed, Cochrane, EBSCOHost, and Scopus were explored to search and filter relevant cohort studies. Articles with similar issue were analyzed with prognosis instrument from Oxford Centre for Evidence Based Medicine. **Result:** Two prospective cohort studies from Baktash, et al, (2020) and from Campi, et al, (2021) fulfilled the requirements. Both studies showed that low vitamin D levels was related to worse clinical prognosis and inflammation markers in COVID-19 cases ($p < 0.05$). **Conclusion:** Low vitamin D levels were related to poorer clinical prognosis or COVID-19 inflammation markers in adult and elderly COVID-19 patients. **Stella Andriana Putri, Edy Rizal Wahyudi. The Correlation between Vitamin D Level with Clinical Severity among Adult and Elderly COVID-19 Patients**

Keywords: COVID-19, prognosis, vitamin D level



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Ilustrasi Kasus

Seorang wanita berusia 64 tahun datang ke IGD karena mengeluh sesak napas sejak tiga hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan sesak napas dirasakan sepanjang hari, membaik jika tidur dengan posisi setengah duduk, dan menggunakan oksigen 3-4 liter per menit lewat selang hidung. Keluhan sesak napas disertai batuk. Batuk dirasakan seperti ada dahak yang tertahan; namun tidak keluar saat dibatukkan. Keluhan batuk tidak mengganggu aktivitas. Batuk juga disertai nyeri tenggorokan. Keluhan lain adalah demam ringan namun tidak diukur suhunya, sejak sekitar lima hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien masih bisa makan

dan minum dengan baik, mobilitas masih normal namun karena perawakan tubuhnya yang besar, pasien mudah terengah-engah saat berjalan agak jauh. Pasien memiliki penyakit diabetes melitus sejak sekitar lima tahun, jarang kontrol namun rutin minum *metformin* 2 x 500 mg sesudah makan siang dan malam, serta *glimepiride* 1 x 2 mg setiap pagi. Pasien tinggal serumah dengan suami yang berusia 65 tahun dan anak yang baru diketahui terkonfirmasi positif COVID-19. Suami pasien tidak bergejala. Karena khawatir terkena COVID-19, pasien menghentikan semua terapi diabetes dan menggantinya dengan obat-obatan dari *telemedicine*, yakni vitamin C 1.000 mg, vitamin D 5.000 IU, dan *zinc*. Karena keluhan dirasakan tidak membaik,

pasien memutuskan untuk berobat dan isolasi di rumah sakit. Pemeriksaan *swab* antigen di rumah sakit hasilnya positif. Pemeriksaan lanjutan sesuai arahan dokter spesialis adalah pemeriksaan radiologi serta laboratorium darah, glukosa, faktor inflamasi dan koagulasi, serta kadar vitamin D. Pasien menanyakan alasan mengapa perlu diperiksa kadar vitamin D darah dan menanyakan hubungan pemeriksaan tersebut dengan COVID-19.

Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Coronavirus* baru, yaitu *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Penyebaran COVID-19 sangat cepat, hingga

Alamat Korespondensi email: stella.ap23@gmail.com



LAPORAN KASUS



kemudian WHO menetapkan COVID-19 sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/*Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) per 30 Januari 2020.¹ Prevalensi COVID-19 meningkat tajam hingga mencapai 197 juta pada laporan mingguan WHO bulan Agustus 2021 dan diperkirakan dapat mencapai 200 juta apabila tren berlanjut.²

Saat ini, teori terbaru patogenesis COVID-19 diawali dari fase pulmonal, proinflamasi, dan selanjutnya protrombin. Pada dasarnya, derajat penyakit dipengaruhi tidak hanya berdasarkan *viral load*, namun lebih disebabkan oleh kemampuan infiltrasi virus untuk selanjutnya menyebabkan berbagai kaskade inflamasi yang berujung pada manifestasi klinis berat, seperti hiperkoagulasi simtomatik (menjadi emboli paru) ataupun syok sepsis. Kondisi inflamasi berat ini menjadi salah satu kausa mortalitas kasus COVID-19.³

Berbagai upaya penatalaksanaan telah dikembangkan tidak hanya terkait antivirus, namun antiinflamasi serta antikoagulan adekuat, sesuai gambaran klinis dengan fase patogenesisnya. Salah satu teori farmakologi yang berkembang adalah peranan vitamin D dalam COVID-19. Vitamin D merupakan hormon steroid yang secara klasik terlibat dalam metabolisme kalsium dan homeostasis tulang.⁴ Studi lanjutan menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek protektif dalam kasus COVID-19.⁵ Vitamin D diperkirakan memiliki kemampuan terkait regulasi respons imun, dan dapat menurunkan risiko distres pernapasan derajat berat yang merupakan salah satu manifestasi klinis COVID-19 derajat berat dengan risiko mortalitas tinggi. Selain

itu, kadar vitamin D yang cenderung rendah diketahui berkaitan dengan gangguan inflamasi saluran pernapasan yang diperantarai sistem imun.⁵

Salah satu kelompok pasien yang berisiko mengalami defisiensi vitamin D adalah kelompok lanjut usia. Menurut data *National Academy of Medicine* Amerika Serikat, rerata 97,5% populasi dewasa mengalami defisiensi vitamin D dengan kadar serum di bawah 20 ng/mL (49,9 nmol/L) dengan faktor risiko obesitas, ras, ataupun gaya hidup.⁶

Studi berikut berupaya mengetahui keterkaitan kadar vitamin D dalam darah dengan prognosis derajat keparahan COVID-19 agar dapat menjadi bahan studi terkait potensi vitamin D sebagai strategi terapi.

RUMUSAN MASALAH

Pertanyaan klinis dari ilustrasi kasus dan latar belakang yang telah diuraikan adalah "Bagaimana hubungan antara kadar vitamin D dalam darah terhadap derajat keparahan COVID-19?". Formulasi PICO kajian ini disajikan pada **Tabel 1**.

METODE

Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan pada empat basis data elektronik, yaitu PubMed, Cochrane, EBSCOhost, dan Scopus, menggunakan kata kunci yang sesuai dengan pertanyaan klinis, seperti tertera pada **Tabel 2**. Penyaringan hasil dilakukan untuk menemukan studi yang meneliti hubungan status atau kadar vitamin D dalam darah terhadap luaran klinis atau derajat keparahan COVID-19 pada pasien

lanjut usia.

Eligibilitas

Kriteria inklusi meliputi:

1. Subjek pasien COVID-19 dewasa berusia >45 tahun (cakupan dewasa dan lanjut usia) yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui pemeriksaan *reverse transcriptase-PCR Swab* dengan derajat COVID-19 ringan, sedang, hingga berat
2. Studi meneliti hubungan kadar vitamin D saat masuk dengan perkembangan gejala atau hasil pemeriksaan lanjutan saat rawat inap
3. Luaran berupa parameter prognostik, termasuk parameter klinis (gejala, progresivitas, mortalitas, status infeksi, status kebutuhan perawatan intensif) ataupun laboratorium
4. Desain studi berupa studi kohort prospektif
5. Naskah dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia

Kriteria eksklusi meliputi:

1. Studi meliputi populasi anak-anak atau ibu hamil
2. Artikel berupa laporan kasus, kasus serial, tinjauan naratif, komentar/sudut pandang, atau studi observasional
3. Naskah tidak dapat diakses penuh (*full-text*)

SELEKSI ARTIKEL

Penelusuran dilakukan pada 20 September 2021 pada empat *database* dengan tahun penerbitan 2020-2021. Didapatkan total 234 artikel untuk kemudian menjalani penapisan judul dan abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi; didapatkan 6 artikel potensial, 2

Tabel 1. Formulasi PICO

Patient/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien COVID-19 yang dirawat inap	Pengukuran kadar vitamin D	-	Derajat keparahan COVID 19
Tipe pertanyaan klinis	Korelasi		
Desain studi	Kohort		

Tabel 2. Strategi pencarian literatur

Database	Strategi Pencarian	Hit
Pubmed	((((COVID-19) AND (Vitamin D)) OR (Vitamin D3)) OR (Vitamin D status)) AND (older adults) OR (adults) AND (symptoms)) AND (Severity)) AND (cohort)	95
Cochrane	(COVID-19) or (SARS-COV-2) AND (Vitamin D Status) AND (Severity) – All in Title Abstract Keyword, Words variations have been searched	43
EBSCOhost	("COVID-19" or "COVID 19" or "SARS-CoV-2" or "SARSCoV2" or "2019-nCoV" or "Coronavirus") AND ("Vitamin D" or "Vitamin D3" or "calcifediol" OR "cholecalciferol" OR "hydroxycholecalciferol" or "25-hydroxycholecalciferol") AND ("severity" OR "persistence" OR "outcomes") – Filters: Title, Full Text	56
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (covid-19) OR TITLE-ABS-KEY (sars-cov-2) AND TITLE-ABS-KEY (older AND adults) OR TITLE-ABS-KEY (adults) AND TITLE-ABS-KEY (vitamin AND d AND status) OR TITLE-ABS-KEY (vitamin AND d) OR TITLE-ABS-KEY (vitamin AND d3) OR TITLE-ABS-KEY (25-hydroxyvitamin AND d) AND TITLE-ABS-KEY (severity) AND TITLE-ABS-KEY (symptoms))	40



LAPORAN KASUS



di antaranya duplikat, sehingga 4 artikel dibaca secara penuh untuk dinilai eligibilitasnya. Empat artikel dieksklusi (3 tinjauan sistematis yang menganalisis 1 artikel yang sama untuk subtopik suplementasi vitamin D pada COVID-19 tanpa gejala dan gejala ringan, serta sudah diikutsertakan sebagai artikel RCT tunggal pada pencarian, 1 artikel menguji vitamin D bersama agen pengobatan lain). Dua artikel diikutsertakan dalam pengkajian akhir.

HASIL

Ringkasan Studi

Terdapat dua studi yang diikutkan dalam pembahasan, yakni studi Baktash, dkk. serta studi Campi, dkk. Keduanya merupakan studi kohort prospektif yang membahas kaitan kadar vitamin D saat pasien masuk dengan perkembangan gejala selama dirawat. Karakteristik studi secara lengkap pada **Tabel 3**.

TELAAH KRITIS (UJI VALIDITAS, HASIL, APLIKASI)

Telaah kritis untuk studi intervensi menggunakan panduan *Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) University of Oxford*. Hasil telaah kritis untuk validitas studi disajikan pada **Tabel 4**.

Validitas

Hasil Studi (*Importance*)

Pada studi Baktash, dkk. didapatkan hasil baku tengah (median) terendah kadar serum vitamin D (serum 25 (OH) D pada kelompok positif COVID-19 sebesar 27 nmol/L (IQR: 20-47 nmol/L). Sedangkan di kelompok COVID-19 negatif, nilai baku tengah sebesar 52 nmol/L (IQR: 31,5–71,5 nmol/L) ($p = 0,0008$). Hal ini menunjukkan bahwa median kadar vitamin D serum pada kelompok COVID-19 positif lebih rendah dibandingkan pada kelompok COVID-19 negatif. Selanjutnya, pada analisis pemeriksaan marka inflamasi, di kelompok COVID-19 positif didapatkan bahwa kadar vitamin D <30 nmol/L berhubungan dengan marka inflamasi dan koagulasi, yakni *D-Dimer*. Dilakukan juga perbandingan parameter biomarka, hasil radiologi, serta klinis pasien. Hasil studi pada kelompok defisiensi vitamin D menunjukkan peningkatan *C-reactive protein (CRP)*, *lactate dehydrogenase (LDH)*, kadar serum ferritin, penurunan jumlah hitung limfosit, serta perubahan abnormalitas corakan radiologi toraks walaupun tidak signifikan. Perubahan corakan radiologi didapatkan pada 11 orang di kelompok defisiensi vitamin D (28,20%) versus 8 orang di kelompok kadar vitamin D normal (25,80%); OR 1,13 (0,39-3,28), $p=0,82$. Terkait prognosis klinis pasien dengan parameter penggunaan

penunjang ventilasi, didapatkan 12 orang (30,77%) pada kelompok defisiensi vitamin D, sedangkan pada kelompok pasien dengan kadar vitamin D normal didapatkan 3 orang (9,68%) (OR 4,15 (1,05-16,34), $p=0,042$); perbedaan ini signifikan meskipun rentang interval kepercayaan luas. Kondisi defisiensi vitamin D pada kasus COVID-19 cenderung memberikan kondisi yang kurang baik, baik manifestasi klinis maupun biomarka inflamasi dan radiologi.

Studi Campi, dkk. juga menunjukkan bahwa pasien COVID-19 gejala berat memiliki kadar serum vitamin D lebih rendah ($18,2 \pm 11,4$ ng/mL) dibandingkan pasien COVID-19 gejala ringan dan kontrol yang tidak terinfeksi SARS-CoV-2 ($30,3 \pm 8,5$ ng/mL dan $25,4 \pm 9,4$ ng/mL, masing-masing, $p < 0,0001$ untuk kedua perbandingan). Pada analisis lanjutan mendapatkan tingkat serum vitamin D lebih rendah dan IL-6 lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan gejala parah yang dirawat di unit perawatan intensif/ICU (masing-masing $14,4 \pm 8,6$ ng/mL dan $43,0$ (19,0–56,0) pg/mL), dibandingkan pasien yang menjalani perawatan biasa dan tidak perlu ICU ($22,4 \pm 1,4$ ng/mL, $p = 0,0001$ dan $16,0$ (8,0-32,0) pg/mL, $p = 0,0002$, masing-masing). Perbedaan serupa ditemukan jika pasien COVID-19 yang meninggal di rumah sakit ($13,2 \pm 6,4$ ng/mL

Tabel 3. Karakteristik studi

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Subjek	Intervensi	Kontrol	Luaran
Baktash, dkk. (2020) ⁷	Kohort-Prospektif	Sebanyak 70 pasien berusia >65 tahun terkonfirmasi positif COVID-19 dengan gejala ringan-sedang	Dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D saat masuk dan dilakukan observasi lanjutan untuk tingkat keparahan COVID berdasarkan klinis dan marka inflamasi	Sebanyak 35 pasien bergejala dengan hasil PCR negatif, turut diukur kadar vitamin D-nya	Kadar vitamin D kelompok COVID 19 positif Korelasi dengan marka inflamasi
Campi, dkk. (2021) ⁸	Kohort-Prospektif	Sebanyak 52 pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat ringan dan 103 derajat sedang-berat. Kisaran usia 54-78 tahun dengan median 57 tahun untuk COVID-19 derajat ringan dan 66 tahun di kelompok derajat berat.	Pengukuran kadar vitamin D dan IL-6 saat masuk	Sejumlah 204 pasien tidak terinfeksi COVID-19 yang turut diperiksa kadar vitamin D dan marka inflamasi IL-6 nya	Kadar vitamin D (25 OHD), marka inflamasi, dan perkembangan gejala

Tabel 4. Penilaian validitas studi.

Pertanyaan	Baktash, dkk.	Campi, dkk.
Representatif pasien terkait kondisi awal penyakit	Ya (Sampel diambil saat pasien baru memasuki ruang perawatan)	Ya (Sama seperti studi pada Baktash, kadar vitamin D diambil saat kondisi akut awal pasien datang ke rumah sakit dengan varian gejala berbeda)
Masa <i>follow up</i> pasien cukup panjang dan lengkap	Ya (<i>Follow up</i> dilakukan lengkap hingga pasien sembuh)	Ya (<i>Follow up</i> dilakukan lengkap hingga membandingkan kasus mortalitas dengan penyintas)
Kriteria terhadap luaran jelas	Ya (Digunakan satuan yang jelas, saat pengambilan jelas)	Ya (Digunakan satuan yang jelas, saat pengambilan jelas)
Penyesuaian terhadap faktor prognostik jika prognosis antar subgrup berbeda	Kelompok berdasarkan kadar vitamin D <30 nmol/L untuk kemudian dilakukan pemeriksaan lebih lanjut terhadap marka inflamasi	Dilakukan analisis lanjutan terkait marka inflamasi IL-6 pada kelompok COVID-19 derajat berat



LAPORAN KASUS



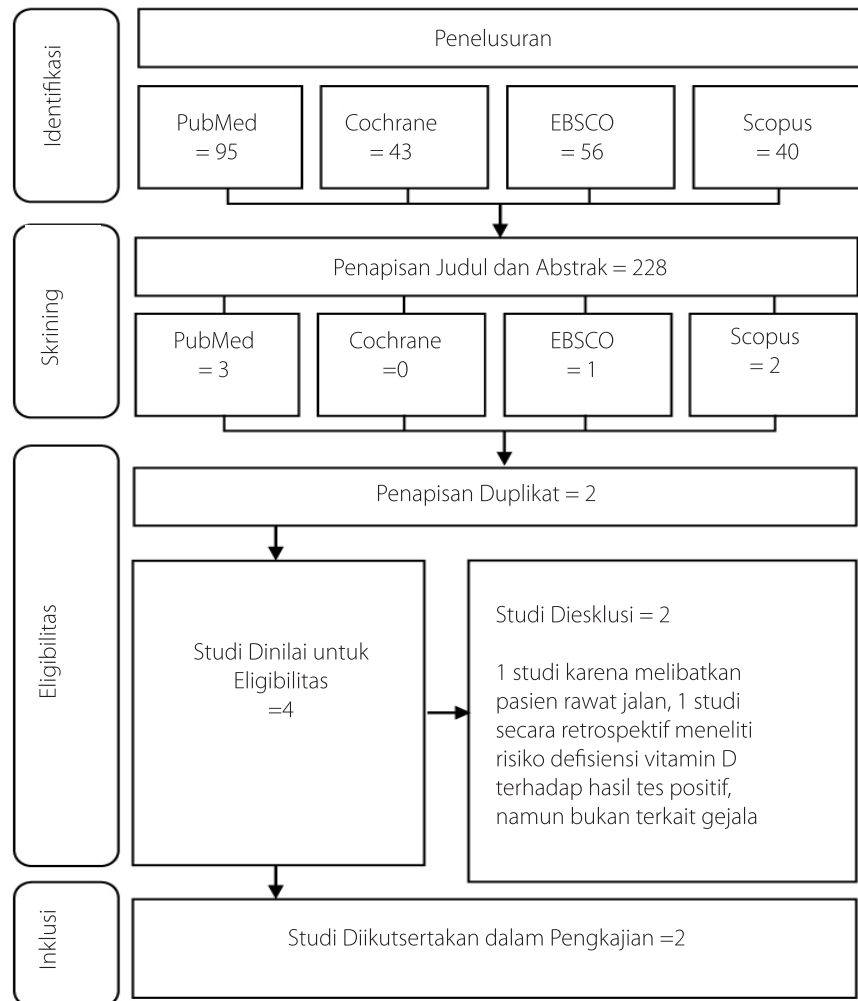
dan 45,0 (28,0–99,0) pg/mL dibandingkan dengan yang selamat ($19,3 \pm 12,0$ ng/mL, $p = 0,035$ dan $21,0$ (10,5– 45,9) pg/mL, $p = 0,018$, masing-masing).

Penerapan (*Applicability*)

Pemeriksaan kadar vitamin D serum darah pada kasus COVID-19 telah banyak dilakukan di kota-kota besar karena ketersediaan laboratorium dan akses, namun di beberapa daerah belum tentu bisa dilakukan. Oleh karena itu, dari hasil kedua penelitian tersebut, ditekankan perlunya suplementasi vitamin D yang adekuat mengingat saat ini telah tersedia vitamin D dalam berbagai sediaan dosis tinggi 1.000 IU, 5.000 IU, hingga 10.000 IU. Lagipula, populasi dewasa tua ataupun lanjut usia cenderung mempunyai kadar vitamin D rendah;⁶ sehingga asupan vitamin D yang adekuat diharapkan dapat menghasilkan prognosis COVID yang lebih baik antara lain melalui penurunan risiko inflamasi, risiko kebutuhan ventilasi, ataupun risiko perawatan intensif.

DISKUSI

COVID-19 yang masih menjadi pandemi global mendorong para peneliti untuk mengupayakan strategi terapi yang dapat menurunkan angka morbiditas ataupun mortalitas. Dari kedua studi tersebut didapatkan adanya korelasi kadar vitamin D rendah dengan prognosis COVID-19 yang lebih berat.



Gambar. Flowchart penelusuran dan seleksi.

Pada COVID-19, virus SARS-CoV2 diketahui berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) di saluran napas

guna memasuki sel pejamu. Pada fase awal, respons imun protektif mulai bekerja untuk mengeliminasi virus; oleh karenanya upaya

untuk mengembangkan respons imun di fase awal ini sangat penting. Fase lanjutan atau fase proinflamasi akan memicu progresivitas

Tabel 5. Hasil penelitian Baktash, dkk.⁷

Luaran	Kelompok COVID-19 Terkonfirmasi Positif n = 70		Kelompok Kontrol (COVID-19 Negatif) n = 35	Nilai P
	<i>Median Value</i> (IQR)			
Konsentrasi Vitamin D	27,00 (20,00-47,00)		52,00 (31,50-71,50)	0,0008
	Vitamin D <30 nmol/L	Vitamin D >30 nmol/L		
Kadar D-Dimer Puncak	1914,00 (1323,75–3131,50)			0,034
	N (%)			
Kebutuhan Ventilasi	12 (30,77)			0,042

Tabel 6. Hasil penelitian Campi, dkk.⁸

Luaran	COVID-19 Terkonfirmasi Positif Gejala Ringan n = 53	COVID-19 Terkonfirmasi Positif Gejala Berat n = 103	Kontrol	Nilai P
Kadar Vitamin D Defisiensi (<20 ng/mL) N(%)	6 (12%)	64 (62%)	57 (28%)	< 0,0001
Kadar Vitamin D <i>mean</i> (SD)	30,3 (8,4)	18,2 (11,4)	25,4 (9,4)	< 0,0001
Pasien Konfirmasi Gejala Berat n=103				
	Perawatan Bangsal (n = 49)		Perawatan ICU (n=54)	
Kadar IL-6 (IQR)	16,00 (8,00-32,00)		42,95 (19,00-56,00)	0,0002



LAPORAN KASUS



inflamasi paru, fibrosis, dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1B dan IL-19 dengan mengaktifkan makrofag dan sel limfosit *T-helper* tipe 1. Vitamin D berperan menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan memiliki peranan sebagai imunomodulator, anti-inflamasi, antifibrotik, dan antioksidan.⁵

Berdasarkan dua studi di atas, kadar vitamin D yang lebih rendah bermanifestasi pada derajat COVID-19 yang lebih buruk. Pasien dengan status atau kadar vitamin D lebih rendah akan lebih berisiko klinis atau marka inflamasi ataupun koagulasi lain, seperti kenaikan IL-6, *D-dimer*, risiko meningkatnya kejadian inflamasi, dan lainnya.

Beberapa uji klinis acak terkontrol suplementasi vitamin D dosis tinggi pada kasus COVID-19 telah dilakukan. Studi pilot Castillo, dkk. menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dosis tinggi dalam bentuk *calcifediol* (metabolit utama vitamin D dalam sistem endokrin) secara signifikan menurunkan kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19.⁹ Selanjutnya asupan vitamin D dosis tinggi pada COVID-19 derajat ringan sedang juga dapat membantu pemulihan gejala, seperti batuk ataupun ageusia.¹

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Simpulan

Berdasarkan hasil telaah studi, diketahui

bahwa kadar vitamin D rendah dapat berisiko prognosis COVID-19 lebih berat, baik secara klinis maupun dari marka inflamasi, marka koagulasi, atau faktor klinis lain.

Rekomendasi

Pengukuran kadar vitamin D dapat menunjang penatalaksanaan COVID-19 yang lebih komprehensif. Namun, kondisi defisiensi dapat dicegah tanpa pengukuran, dengan meningkatkan upaya suplementasi yang adekuat, misalnya suplementasi vitamin D 1.000 IU, 5.000 IU, atau 10.000 IU, sesuai klinis dan kebutuhan atau derajat keparahan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19) revisi ke-5. Kementerian Kesehatan RI; 2020.
2. Labetubun J. Weekly operational update on COVID-19:13.
3. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Arch Pharm Res.* 2021;44(1):99–116.
4. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D Metabolism. *IJMS.* 2020;21(18):6573.
5. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):856–9.
6. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(14):1436.
7. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2020;postgradmedj-2020-138712.
8. Campi I, Gennari L, Merlotti D, Mingiano C, Frosali A, Giovanelli L, et al. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: A prospective study in Italy. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):566.
9. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochemistr Mol Biol.* 2020;203:105751.
10. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. 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* 2021;13(7):2170.