

## PERAN VITAMIN D DALAM PENCEGAHAN INFLUENZA DAN COVID-19

**Martha Ardiaria**

Bagian Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Pandemi influenza bukanlah hal yang baru, setidaknya sejarah mencatat pada tahun 1700an telah terjadi wabah influenza di benua Amerika. Wabah influenza lainnya yang terkenal dengan sebutan Flu Spanyol, yang terjadi pada tahun 1819 bahkan telah memakan korban jiwa lebih banyak daripada korban Perang Dunia I. Dunia modern mencatat terjadi beberapa wabah influenza lainnya pada tahun 2000an, diantaranya Flu Burung, Flu Babi, dan yang saat ini terjadi adalah Covid-19. Influenza memang masih menjadi masalah besar di daerah dengan empat musim. Di Amerika Serikat setidaknya 389.000 orang meninggal karena gagal napas yang terkait influenza pada periode 2002-2011.<sup>1</sup> Berbagai wabah influenza dengan berbagai jenis agen penyebab telah menimbulkan angka kesakitan dan beberapa menyebabkan kematian dalam jumlah besar. Hal ini mengakibatkan beban yang tidak ringan di bidang keuangan dan kesehatan di suatu negara.

Banyak upaya dilakukan untuk mencegah penularan influenza. Langkah pencegahan menjadi sangat penting karena flu yang disebabkan oleh virus bersifat *self-limiting*, dan belum ditemukan obat yang spesifik untuk penanganan Covid-19.<sup>2</sup> Dengan kata lain kesembuhan seseorang sangat dipengaruhi oleh imunitas yang bersangkutan, sehingga langkah pencegahan akan menjadi determinan yang lebih murah dan mudah dilakukan daripada pengobatan.

Salah satu langkah pencegahan yang terkait bidang gizi adalah konsumsi vitamin D, sebab telah terbukti bahwa 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. Kematian pada kasus influenza biasanya terjadi karena respon inflamasi yang berlebihan pada organ pernapasan, dalam bentuk pneumonia berat sehingga menyebabkan gagal napas.<sup>2</sup>

Beberapa penelitian observasional dan studi klinis melaporkan bahwa suplementasi vitamin D menurunkan risiko influenza, sedangkan penelitian lain tidak memberikan hasil demikian. Studi yang memberikan hasil positif didukung dengan data bahwa wabah Covid-19 merebak pada musim dingin, saat dimana konsentrasi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) rendah. Insidensi di belahan bumi bagian selatan yang sedang berada pada akhir musim panas jauh lebih rendah. Sindrom gagal napas akut yang menjadi penyebab kematian pada kasus influenza berat risikonya meningkat dengan keadaan defisiensi vitamin D, usia tua, dan keberadaan komorbiditas penyakit kronis.<sup>2</sup>

### Vitamin D dan Infeksi

Vitamin D terbentuk pada kulit, dengan bantuan radiasi sinar ultraviolet B (*Ultraviolet B/UVB*) yang mengenai 7-dehidrokolesterol pada kulit, diikuti dengan reaksi termal. Vitamin D akan diubah menjadi bentuk aktif 25(OH)D di liver dan 1,25(OH)<sub>2</sub>D atau kalsitriol di ginjal.<sup>3</sup> Sebagian besar efek vitamin D terjadi karena kalsitriol berikatan dengan reseptor vitamin D pada inti sel. Reseptor tersebut adalah protein pengikat DNA yang secara langsung berinteraksi dengan sekuens regulator yang berdekatan dengan gen target dan menghimpun kompleks kromatin aktif yang berperan secara genetik dan epigenetik dalam proses modifikasi transkripsi.<sup>4</sup> Fungsi lain kalsitriol adalah mengatur konsentrasi kalsium serum, yang memiliki mekanisme umpan balik dengan hormon paratiroid.<sup>3</sup>

Beberapa kepustakaan mengemukakan tentang mekanisme vitamin D dapat menurunkan risiko infeksi virus.<sup>5-9</sup> Vitamin D berperan baik dalam imunitas spesifik dan non spesifik, beberapa diantaranya yang sudah diketahui adalah berperan dalam barier fisik, imunitas seluler yang alami, dan sistem imunitas adaptif.<sup>10</sup> Vitamin D membantu mempertahankan *tight junction*, *gap junction*, dan *adheren junction*.<sup>10</sup> Virus dapat masuk menginfeksi tubuh salah satunya dengan merusak integritas *junction*, yang lebih lanjut akan membuat tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi mikroorganisme lain.<sup>11-13</sup>

Vitamin D meningkatkan imunitas seluler alami melalui induksi peptida antimikrobal, yaitu *cathelicidin*, LL-37; 1,25-dihidroksivitamin D<sup>14-15</sup> dan defensin<sup>16</sup>. *Cathelicidin* memiliki aktivitas antimikrobal dengan spektrum luas, termasuk bakteri Gram positif dan negatif, berbagai virus dan jamur.<sup>14-17</sup> Peptida yang berasal dari *host* tersebut akan membunuh patogen dengan cara melubangi membran sel dan menetralkan aktivitas biologis

endotoksin yang dimiliki patogen.<sup>17</sup> Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa LL-37 dapat menurunkan replikasi virus influenza A.<sup>18</sup> Studi lain menemukan bahwa 1,25(OH) menghambat replikasi rotavirus secara *in vitro* dan *in vivo*.<sup>19</sup> Suatu uji klinis melaporkan bahwa suplementasi vitamin D sebanyak 4000 IU per hari dapat menurunkan infeksi virus Dengue.<sup>20</sup>

Vitamin D meningkatkan imunitas seluler dengan mengurangi kejadian badai sitokin yang diinduksi oleh sistem imunitas non adaptif. Sistem tersebut menghasilkan sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi sebagai respon atas infeksi virus dan bakteri, seperti yang terjadi pada pasien Covid-19.<sup>21</sup> Vitamin D menurunkan produksi sitokin Th 1 yang bersifat pro inflamasi, misal *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  dan interferon (INF)- $\gamma$ .<sup>22</sup> Pemberian vitamin D menurunkan ekspresi sitokin pro inflamasi dan sebaliknya meningkatkan ekspresi sitokin anti inflamasi yang diproduksi oleh makrofag.<sup>6,7,8</sup>

Vitamin D adalah modulator sistem imunitas adaptif<sup>6-8</sup>; 1,25(OH)<sub>2</sub> atau vitamin D3 menekan respon yang dimediasi oleh sel Th1 dengan cara menekan produksi sitokin pro inflamasi IL-2 dan INF- $\gamma$ . Vitamin D3 membantu meningkatkan produksi sitokin oleh sel Th2, yang lebih lanjut akan menekan sel Th1. Vitamin D3 memiliki fungsi induksi sel T regulator sehingga akhirnya dapat mencegah proses inflamasi.<sup>23</sup>

Suplementasi vitamin D meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan antioksidasi, yaitu (glutation reduktase dan subunit glutamat–sistein ligase *modifier*).<sup>24</sup> Peningkatan produksi glutation akan menghemat penggunaan asam askorbat yang memiliki aktivitas antimikrobia dan berperan dalam pencegahan serta pengobatan Covid-19.<sup>25</sup>

Konsentrasi vitamin D serum menurun dengan pertambahan usia, hal ini mungkin sangat bermakna untuk kasus Covid-19 karena fatalitas meningkat pada usia yang semakin lanjut.<sup>26</sup> Penurunan konsentrasi vitamin D serum pada lansia terjadi karena paparan sinar matahari yang semakin berkurang terkait aktivitas, dan beberapa konsumsi obat yang meningkat seiring dengan pertambahan usia.<sup>27</sup> Beberapa obat yang diduga menurunkan kadar vitamin D adalah obat antiepilepsi, anti neoplastik, antibiotika, anti-inflamasi, antihipertensi, antiretroviral, preparat hormon, dan beberapa herbal.<sup>27</sup>

### **Penelitian terkait vitamin D dan Flu musiman**

Virus influenza menjadikan saluran napas sebagai target, baik secara langsung menginfeksi dan merusak sel host maupun melalui respon imun yang merugikan. Penyebab kematian sebagian besar adalah pneumonia. Studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa pasien yang berisiko mengalami pneumonia biasanya berusia < 5 tahun atau > 65 tahun, kulit putih (etnis Kaukasia), penghuni panti, riwayat merokok, imunokompromais, dan memiliki kondisi komorbid berupa penyakit paru kronis dan penyakit jantung.<sup>28</sup> Flu musiman di daerah subtropis biasanya mencapai puncaknya pada musim dingin.<sup>29</sup> Canell et al mengajukan hipotesis bahwa keadaan ini terkait dengan paparan UVB yang rendah pada musim tersebut sehingga menyebabkan penurunan konsentrasi 25(OH)D.<sup>30</sup> Temperatur yang rendah dan tingkat kelembaban udara relatif pada musim dingin menyebabkan virus influenza dapat bertahan lebih lama di luar tubuh manusia dibandingkan pada iklim yang lebih hangat.<sup>28-30</sup>

Studi ekologi menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi 25(OH)D yang didapatkan melalui suplementasi vitamin D pada musim dingin dapat menurunkan risiko terjangkit influenza. Terdapat dua uji klinis acak (*Randomized Controlled Trials/RCT*) yang memberikan hasil positif, yaitu di Jepang dengan subjek penelitian anak sekolah dan Cina dengan subjek penelitian bayi. Studi RCT lain di Jepang yang dilakukan Urashima memberikan hasil tidak ada efek pemberian suplementasi vitamin D terhadap risiko menderita influenza, namun penelitian ini tidak mengukur data awal konsentrasi 25(OH)D dan melibatkan subjek yang sudah mendapatkan vaksinasi influenza.<sup>31</sup> Ulasan yang komprehensif mengenai keterkaitan vitamin D dengan influenza pernah dipublikasikan tahun 2018<sup>32</sup> dan memberi simpulan bahwa secara teori vitamin D dapat menurunkan risiko influenza, namun masih dibutuhkan banyak penelitian untuk mengkonfirmasi hipotesis tersebut.

### **Penelitian terkait vitamin D dan Covid-19**

Dalam rangka menegakkan hipotesis, para ahli mengumpulkan data epidemiologis dan klinis pasien untuk mempelajari pola perilaku penyakit dan kaitannya dengan konsentrasi 25(OH)D. Dari kepustakaan diketahui bahwa Covid-19 terkait dengan peningkatan produksi sitokin pro inflamasi, Protein C reaktif, peningkatan risiko pneumonia, sepsis, sindrom gagal napas akut, dan gagal jantung.<sup>12,21</sup> Angka kematian di Cina sebanyak 6-10% terkait dengan penyakit jantung, penyakit saluran pernapasan kronik, diabetes, dan hipertensi.<sup>27</sup>

Sebagian besar studi yang memberikan hasil bahwa suplementasi vitamin D memberikan efek positif adalah studi observasional. Sedangkan sebagian besar studi RCT

tidak memberikan hasil bahwa suplementasi vitamin D menurunkan risiko Covid-19. Perbedaan hasil tersebut kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu melibatkan partisipan dengan konsentrasi 25(OH)D yang relatif tinggi, menggunakan vitamin D dosis rendah, dan tidak melakukan pengukuran awal konsentrasi 25(OH)D.<sup>2</sup>

Perlu dilakukan pengujian hipotesis bahwa suplementasi vitamin D menurunkan risiko insidensi dan kematian karena influenza dan Covid-19 melalui uji klinis untuk menentukan dengan tepat dosis dan konsentrasi 25(OH)D, sekaligus memberikan solusi atas semua isu keamanan terkait hal ini. Sebuah kajian ilmiah menyatakan bahwa meskipun terdapat kontroversi hasil, bukti yang ada saat ini mengindikasikan bahwa suplementasi multi mikronutrien yang berpengaruh terhadap sistem imun dapat berperan sebagai imunomodulator dan menurunkan risiko infeksi. Mikronutrien yang memiliki pengaruh terkuat untuk sistem imun adalah vitamin C, vitamin D, dan zink. Diperlukan uji klinis pada manusia untuk menentukan dosis dan kombinasi yang tepat pada populasi yang berbeda untuk mengkonfirmasi hipotesis tersebut.<sup>2-33</sup>

## KEPUSTAKAAN

1. History of Flu Pandemic 1930-today. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
2. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020.1-19
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266–281.
4. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol. Metab. Clin.* 2017, 46, 815–843
5. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J. Clin. Virol.* 2011, 50, 194–200.
6. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol.* 2012, 76, 315–325
7. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015, 7, 4240–4270
8. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients* 2015, 7, 8251–8260
9. Coussens AK. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2017, 16, 314–338
10. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, 55, 96–108
11. Kast JI, McFarlane AJ, Globinska A, Sokolowska M, Wawrzyniak P, Sanak M, Schwarze J, Akdis CA, Wanke K. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin. Exp. Immunol.* 2017, 190, 351–359.

12. Chen Y, Leng K, Lu Y, Wen L, Qi Y, Gao, W, Chen H, Bai L, An X, Sun B, et al. Epidemiological features and time-series analysis of influenza incidence in urban and rural areas of Shenyang, China, 2010–2018. *Epidemiol. Infect.* 2020, 148, e29
13. Rossi GA, Fanous H, Colin AA. Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatr. Pulmonol.* 2020
14. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006, 311,1770–1773.
15. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.* 2009,182, 4289–4295.
16. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007, 7, 1449–1461.
17. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015, 40, 225–235.
18. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, Davidson DJ, Donis RO. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE* 2011, 6, e25333.
19. Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, Hu N, Yu B, Zhu L, Shen L, Zhang S, Chen L, Chen H, et al. Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a Microrna-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20
20. Martinez-Moreno J, Hernandez JC, Urcuqui-Inchima S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Mol. Cell. Biochem.* 2020, 464, 169–180.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020
22. Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Raffei H, Hosseinzadeh-Attar MJ. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: A randomized placebo-controlled trial. *APMIS* 2019, 127, 681–687
23. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells. *Nutrients* 2015, 7, 3011–3021.
24. Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev. AntiInfect. Ther.* 2020, 18, 99–101.
25. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus–COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* 2020, 7, 432–438.
26. Vasarhelyi B, Satori A, Olajos F, Szabo A, Beko G. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period. *Orv. Hetil.* 2011, 152, 1272–1277
27. Novel CP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020, 41, 145–151
28. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit. Care* 2019, 23, 258.
29. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J. Hyg.* 1981, 86, 35–47

30. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006, 134, 1129–1140
31. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N, Itagaki M, Miyakawa Y. et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019, 25, 1088–1095.
32. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2419
33. Gombart AF, Pierre A, Maggini SA. Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020, 12, 236