

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sub Pokok Bahasan

2.1.1 Vitamin D

Vitamin D merupakan salah satu mikronutrien yang bersifat larut dalam lemak yang berperan dalam metabolisme kalsium dan fosfat, homeostasis kalsium, kesehatan vaskuler, diferensiasi dan proliferasi sel. Vitamin D, yang juga disebut “sunshine vitamin”, sering dikaitkan dengan beberapa penyakit mulai dari penyakit degeneratif sampai keganasan (Fiannisa, 2019).

Selama dua dekade terakhir, minat terhadap vitamin D telah meningkat secara signifikan. Selain memainkan peran penting dalam homeostasis kalsium dan mineralisasi tulang, vitamin D kini diakui berperan dalam sistem kekebalan tubuh, kesehatan jantung, dan pencegahan kanker (Galior *et al.*, 2018).

Kira-kira satu dasawarsa yang lalu mulai ditemukan pembuktian peran vitamin D di berbagai kondisi nonskeletal seperti kanker/keganasan, tekanan darah tinggi, penyakit diabetes melitus dan kardiovaskular, serta infeksi. Suplementasi vitamin D memperlihatkan penurunan kejadian dan kelainan tersebut di atas.

2.1.2. Sejarah Penemuan Vitamin D

Sebelum abad ke-21, penyakit rakitis di Inggris sangat tinggi sehingga disebut sebagai *the English disease*. Sir Edward Mellanby di Britania raya berpendapat bahwa penyakit tersebut mungkin disebabkan oleh defisiensi diet makanan. Bersama dengan Elmer V. McCollum, Sir Mellanby dapat mengobati penyakit rakitis dengan pemberian minyak hati ikan kod dan berasumsi factor A (Vitamin A) lah yang berperan dalam prosesnya. Pada tahun 1922 McCollum membuktikan bahwa minyak hati ikan kod yang dipanaskan akan kehilangan efek antixeroftalmia dari factor A, namun masih dapat memberikan efek untuk rakitis pada tikus. Pada saat itu sudah ditemukan factor B (vitamin B) dan factor C (vitamin C) yang merupakan senyawa larut air, sehingga senyawa larut lemak yang berefek pada perbaikan penyakit rakitis ini selanjutnya disebut sebagai factor D (Vitamin D) (Handono *et al.*, 2018).

Vitamin D pertama kali diisolasi oleh Adolf Otto Reinhold Windaus dari Jerman pada tahun 1937 melalui percobaan isolasi senyawa sterol dari tumbuhan jamur (*ergot*) yang kemudian dikenal sebagai ergosterol dan pada percobaannya Ketika diradiasi dapat menyembuhkan rakitis pada tikus. Adolf Windaus melanjutkan penelitiannya dengan mempurifikasi ergosterol yang memiliki efek antirakitis pada tikus dalam satuan submikrogram dan memberinya nama vitamin D₂. Ergosterol ini tidak ditemukan pada manusia dan hanya ditemukan di tumbuhan (Handono *et al.*, 2018).

Pada tahun 1937, Windaus dan Bock menemukan struktur steroid 7-dehidrokolesterol pada kulit sebagai prekursor kimia vitamin D₃ yang kemudian akan mengalami hidroksilasi pertama di hati bersama – sama ergosterol / ergokalsiferol (vitamin D₂ dari tumbuhan) dan kolekalsiferol (vitamin D₃ dari hewan) dari makanan menjadi 25-hidroksi vitamin D {25-(OH)D} sebagai bentuk utama vitamin D di sirkulasi. Hidroksilasi kedua terjadi di ginjal, menjadi 1,25-dihidroksi vitamin D {1,25-(OH)₂D} yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D (Handono *et al.*, 2018).

Seiring berjalannya waktu, vitamin D ditengarai memiliki peran pada berbagai jenis penyakit. Awalnya penyakit yang diteliti seputar penyakit musculoskeletal dan gangguan metabolisme tulang seperti osteoporosis. Kemudian mulai banyak dihubungkan dengan penyakit autoimun dan infeksi sejak ditemukannya reseptor vitamin D pada sel – sel limfosit. Tidak hanya itu, efek endokrin dari vitamin D juga dikaitkan perannya dengan penyakit metabolic, kardiovaskuler, keganasan, bahkan kondisi psikis seperti depresi (Handono *et al.*, 2018).

2.1.3. Sumber Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang unik karena dapat dibuat di kulit dengan bantuan sinar matahari. Vitamin D terdapat dalam dua bentuk yaitu vitamin D₂ dan vitamin D₃. Vitamin D₂ (ergosterol) berasal dari viosterol, yang kemudian oleh sinar UV diubah menjadi ergosterol. Ergosterol adalah komponen membrane sel jamur, sehingga D₂ secara alami dapat ditemukan pada jamur yang terpapar sinar matahari. Vitamin D₃

(cholecalciferol) disintesis di dalam kulit dan banyak terdapat di ikan kaya minyak seperti salmon, makarel dan hering (Louisa And Paramita, 2017).

Sumber vitamin D dari makanan berbentuk ergosterol (dari tumbuhan) dan kolekalsiferol (dari lipid hewani). Kandungan vitamin D dari hewan secara umum lebih tinggi dibandingkan tumbuhan, namun pengolahan makanan juga memengaruhi kadar vitamin D (Handono *et al.*, 2018).

Tabel 2.1. Kandungan Vitamin D dari Bahan Makanan

Makanan	Vitamin D (IU)
Susu sapi	3-40/l
Susu Formula terfortifikasi	400/l
Jus jeruk/susu kedelai/susu beras (Terfortifikasi)	400/l
Mentega	35/100gr
Margarin	60/sendok makan
Yogurt	89 / 100 g
Keju Cheddar	12 / 100 g
Keju Parmesan	28 / 100 gr
Keju Swiss	44 / 100 g
Sereal yang terfortifikasi	40 / saji
Tofu yang terfortifikasi	120/ (1/5 kotak)
Jamur shitake segar	100/100 g
Jamur shitake kering	1.660 / 100 g
Kuning telur	20 – 25 / butir
Udang	152 / 100 g
Hati sapi	15-50 / 100 g
Tuna/sarden/salmon/makarel kalengan	224-332 / 100 g
salmon dengan tulang dalam minyak kalengan	624 / 100 g
Salmon/makarel matang	345-360 / 100 g
Makarel Atlantik (mentah)	360 / 100 g
Herring Atlantik (mentah)	1.628 / 100 g
Herring asap	120 / 100 g
Herring asinan	680 / 100 g
Ikan kod mentah	44 / 100 g
Minyak hati ikan kod	175 /g atau 1.360 / sendok makan

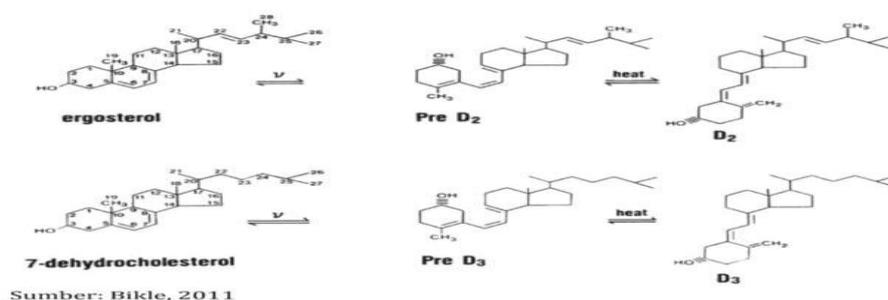
Sumber : Rose *et al.*, 2011

2.1.4. Metabolisme Vitamin D

Vitamin D memiliki dua bentuk berbeda: vitamin D2 dan D3. Vitamin D2 adalah molekul 28-karbon yang berasal dari ergosterol (komponen membran sel jamur), sedangkan vitamin D3 adalah 27-karbon yang berasal dari kolesterol. Iradiasi UV-B pada kulit memicu fotolisis 7-dehydrokolesterol (pro-vitamin D3) menjadi pra-vitamin D3, yang dengan cepat diubah menjadi vitamin D3 oleh suhu kulit (Alshahrani and Aljohani, 2013).

Vitamin D memasuki tubuh melalui asupan makanan (sekitar 20% dari vitamin D3 diasumsikan dengan diet) atau disintesis oleh kulit (80%) dari 7-dihydrokolesterol setelah paparan UVB. Vitamin D3 menjadi aktif secara biologis setelah hidroksilasi di hati oleh enzim sitokrom P450 2R1 (CYP2R1) dan sitokrom P450 27 (CYP27A1) menjadi 25(OH)D3 (Sassi *et al.*, 2018).

Gambar 2.1 Peranan UV B pada Biosintesis Vitamin D



Keterangan gambar 2.1: Peranan UV B pada biosintesis vitamin D

- A. Dengan bahan baku ergosterol terbentuk ergokalsiferol (Vitamin D2), proses ini terjadi pada tumbuhan.

B. Dengan bahan baku 7-dehidrokolesterol terbentuk kolekalsiferol (Vitamin D3), proses ini terjadi pada manusia dan beberapa spesies hewan.

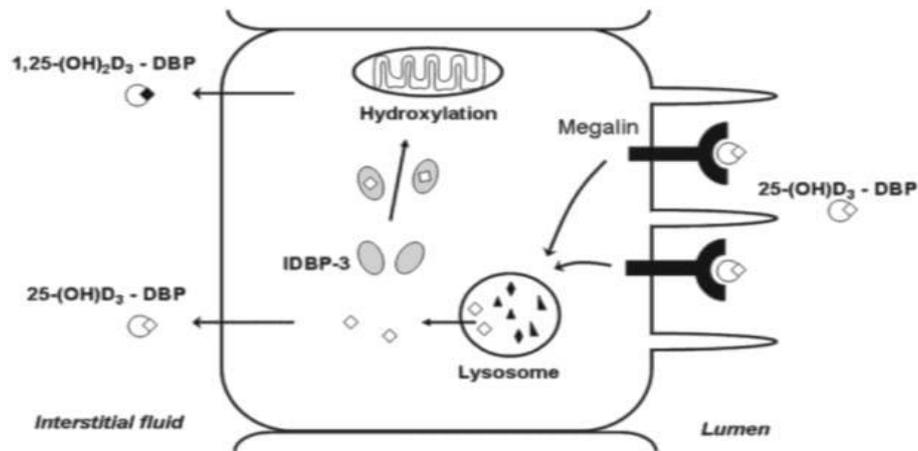
Setelah mengalami hidroksilasi pertama dihati dan terbentuk 25-(OH)D3, selanjutnya terjadi hidroksilasi kedua di ginjal pada gugus 1 α dan terbentuklah 1 α ,25-dihidroksi vitamin D3 {1 α ,25-(OH)2D3} atau diringkas 1,25-(OH)2D3 yang merupakan bentuk vitamin D paling aktif (Handono *et al.*, 2018). Tabel dibawah ini menunjukkan nomenklatur untuk prekursor dan metabolit vitamin D.

Tabel 2.2 Tata nama prekursor dan metabolit vitamin D

Nama umum	Nama Klinis	Singkatan	Komentar
7-Dehidrokolesterol Kolekalsiferol Ergokalsiferol	Pro-Vitamin D3 Pra-Vitamin D3 Pra-Vitamin D2	7DHC	Lipid dimembran sel fotosintesis di kulit atau makanan. Diperoleh dari makanan. Setara dengan vitamin D3 sebagai prekursor untuk vitamin D aktif
Kalsidiol Kalsitriol	25-Hidroxyvitamin D 1,25-Dihydroxivitamin D	25(OH)D 1,25(OH)D2	Paling mencerminkan status Vitamin D Bentuk Aktif Vitamin D

Dalam keadaan vitamin D rendah, usus kecil dapat menyerap sekitar 10%-15% kalsium makanan. Namun, ketika memadai, penyerapan usus kalsium diet meningkat menjadi sekitar 30%-40%. Oleh karena itu, kadar vitamin D yang rendah (25[OH]D) dapat menyebabkan penyerapan kalsium yang tidak mencukupi, dan ini memiliki implikasi klinis tidak hanya untuk kesehatan tulang tetapi juga untuk sebagian besar fungsi metabolisme (Alshahrani and Aljohani, 2013).

Gambar 2.2 Hidroksilasi Vitamin D di tubulus proximal ginjal

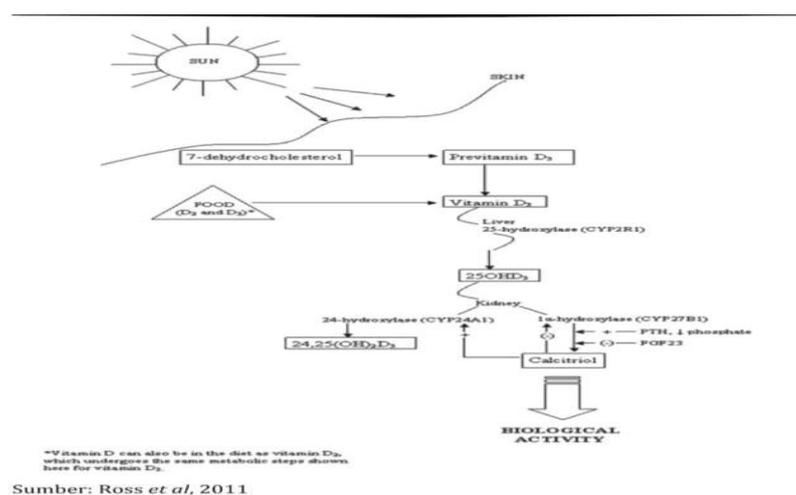


Sumber: Dusso *et al*, 2005

Ket gambar 2.2 Hidroksilasi Vitamin D di tubulus proximal ginjal

Vitamin D mengalami endositosis melalui reseptor megalin (gp330) dan kemudian akan dipecah oleh lisosom. Hasilnya Sebagian mengalami hidroksilasi kedua menjadi 1,25-(OH)₂D₃ dan sebagian akan dilepaskan tetap sebagai 25-(OH)D₃

Gambar 2.3 Metabolisme vitamin D



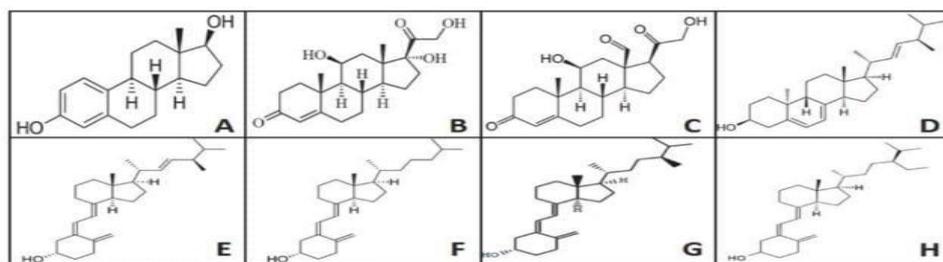
Sumber: Ross *et al*, 2011

2.1.5. Struktur Vitamin D

Vitamin D merupakan suatu steroid, yang termasuk ke dalam golongan secosteroid (cincin terbuka) yang mengalami pemecahan karbon pada cincin *cyclo-pentano-perhydro-phenanthrene*-nya. Vitamin D sebenarnya kurang tepat disebut vitamin karena tidak hanya bersumber dari luar tapi juga dapat disintesis sendiri oleh tubuh.

Vitamin D memiliki beberapa bentuk yaitu vitamin D1, vitamin D2, vitamin D3, vitamin D4, dan vitamin D5, Bentuk vitamin D yang paling sering dijumpai dalam suplemen yang dijual adalah vitamin D3. Bentuk utama dari vitamin D adalah vitamin D2 (ergosterol/ergokalsiferol) yang dibentuk oleh berbagai tanaman, dan Vitamin D3 (kolekalsiferol) yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D. Vitamin D3 dibentuk dikulit, baik pada kulit hewan maupun manusia, dengan bantuan radiasi UV B.

Gambar 2.4 Struktur vitamin D



Keterangan gambar 2.4 Struktur Vitamin D

Struktur molekul dasar berupa cincin *cyclo-pentano-perhydro-phenantrene* pada beberapa steroid (A) estradiol; (B) kortisol; (C) aldosterone; (D) lumisterol yang apabila digabung dengan ergokalsiferol (Vitamin D2) akan membentuk vitamin D1; (E) Vitamin D2 (ergokalsiferol) ;

(F) vitamin D3 (kolekalsiferol) ; (G) Vitamin D4; (H) vitamin D5 (sitokalsiferol). Struktur cincin *cyclo-pentano-perhydro-phenanthrene* pada vitamin D tampak terbuka.

2.1.6. Fungsi Vitamin D

Fungsi – fungsi klasik vitamin D dikenal juga dengan efek skeletal dari vitamin D, karena memengaruhi metabolisme dan mineralisasi sistem skeletal. Namun belakangan banyak diketahui efek non-skeletal dari vitamin D, yang menjadikan vitamin D sebagai topik yang sangat menarik untuk dibicarakan. Efek non-skeletal dari vitamin D ini ditemukan seiring teridentifikasinya VDR pada berbagai sel, sehingga vitamin D yang rendah dikaitkan dengan resiko berbagai kondisi Kesehatan, antara lain infeksi seperti TB, autoimunitas misalnya *arthritis rheumatoid* (AR), *lupus eritematosus sistemik* (LES), keganasan seperti kanker prostat, kanker payudara, penyakit kardiovaskuler seperti hipertensi, penyakit metabolic seperti DM, dan sistem psikoneurologi seperti depresi dan mungkin masih banyak lagi peran vitamin D yang belum diketahui (Handono *et al.*, 2018).

1. Efek Skeletal Vitamin D

Pada sistem skeletal. Vitamin D memiliki peran penting dalam mineralisasi tulang. Vitamin D berperan dalam metabolisme kalsium melalui peningkatan penyerapan kalsium di saluran cerna dan meningkatkan reabsorpsi kalsium di ginjal. Peranan metabolisme kalsium ini diregulasi juga oleh kadar PTH.

Hipokalsemia akan meningkatkan kadar PTH, jumlah osteoblas, kadar alkaline phosphatase (ALP), pembentukan tulang, dan volume tulang. Interaksi vitamin D dengan VDR pada osteoblas akan menginduksi maturasi. Secara tidak langsung vitamin D juga merangsang diferensiasi osteoklas, karena vitamin D akan memengaruhi ekspresi *nuclear factor-kappa B ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/RANKL)* dan menghambat pembentukan osteoprotegerin (OPG)

2. Efek Non-Skeletal Vitamin D

A. Efek Vitamin D Terhadap Pertumbuhan dan Apoptosis Sel

1,25-(OH)₂D merangsang diferensiasi keratinosit dan menghambat proliferasinya, juga merangsang diferensiasi sel normal, sehingga menyebabkan prekursor sel mieloid leukemik menjadi lebih matang dan kurang agresif. 1,25-(OH)₂D juga ditemukan dapat menghambat proliferasi klonal berbagai sel leukimia pada berbagai jenis leukimia pada manusia. Kerja anti proliferasi vitamin D lebih bersifat autokrin daripada endokrin. Mekanismenya dihubungkan dengan kompleks 1,25(OH)₂D₃-VDR yang menghambat siklus sel kanker pada transisi antara G₁-G₀.

Telah diketahui bahwa 1,25-(OH)₂D memiliki aktifitas antikanker yang cukup nyata. Ada beberapa sel ganas yang mengekspresikan VDR, sehingga 1,25-(OH)₂D diharapkan dapat berperan dalam pencegahan dan pengobatan keganasan termasuk efek antiproliferasi dan sebagai prodiferensiasi pada sebagian besar jenis sel. Secara

khusus 1,25-(OH)₂D menstimulasi ekspresi inhibitor siklus sel, p21 dan p27, serta ekspresi molekul adhesi sel, *E-cadherin*, dan menghambat aktivitas transkripsional *cathenin*. Pada keratinosit, 1,25-(OH)₂D meningkatkan perbaikan terhadap kerusakan DNA yang diinduksi oleh radiasi UV, mengurangi apoptosis, meningkatkan daya tahan setelah radiasi UV, dan meningkatkan p53.

B. Vitamin D dan Pencegahan Jatuh

Defisiensi vitamin D yang berat pada orang dewasa dapat mencetuskan timbulnya osteomalasia yang ditandai dengan masa tulang yang sangat rendah, nyeri tulang, fraktur, dan kelemahan otot. Pemberian vitamin D dosis tinggi dapat memperbaiki manifestasi osteomalasia karena defisiensi asupan (Handono *et al.*, 2018).

Efek suplementasi vitamin D menunjukkan bahwa suplementasi 800 IU/hari menurunkan risiko jatuh sampai 72% dibandingkan placebo selama 5 bulan (Paramita and Louisa, 2017).

C. Vitamin D dan Osteoporosis dan Fraktur

Penurunan 25(OH)D mengarah ke hiperparatiroid sekunder berkaitan dengan osteoklastogenesis dan peningkatan resorpsi tulang dibandingkan pembentukan tulang, memicu terjadinya osteopenia dan osteoporosis pada dewasa. Meta-analisis menunjukkan bahwa pasien dengan 25(OH)D > 30 ng/mL memiliki risiko patah tulang lebih kecil (Paramita and Louisa, 2017).

D. Vitamin D dan Risiko Kardiovaskular

Studi asosiasi vitamin D dengan risiko penyakit kardiovaskular banyak dilakukan. Namun hubungan kausalitas belum terbukti. Reseptor vitamin D ada di dalam endotelium, otot polos pembuluh darah, dan sel otot jantung, sehingga berpotensi sebagai pelindung terhadap arterosklerosis melalui hambatan ambilan kolesterol oleh makrofag (pembentukan sel busa), menurunkan proliferasi sel otot polos vaskular, menurunkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan hambatan pelepasan sitokin dari limfosit (Paramita and Louisa, 2017).

2.1.7. Rekomendasi Dosis Harian Vitamin D

Berdasarkan pedoman dari Institute of Medicine, tunjangan diet yang direkomendasikan untuk vitamin D adalah 600 IU/hari untuk mereka yang berusia antara 1 dan 70 tahun dan 800 IU/hari untuk mereka yang berusia 71 tahun ke atas. Untuk bayi di bawah usia satu tahun, American Academy of Pediatrics merekomendasikan 400 IU/hari. Rekomendasi diet ini harus menghasilkan kadar serum 25-hidroksivitamin D ≥ 20 ng/mL. Di sisi lain, Badan Pangan dan Gizi telah menetapkan tingkat asupan vitamin D tertinggi pada 2000 IU/hari (50 μ g/hari) (Galior *et al.*, 2018).

Dosis vitamin D yang dianjurkan untuk mengurangi risiko infeksi Covid-19 adalah 10.000 IU per hari selama beberapa minggu untuk meningkatkan konsentrasi vitamin D secara cepat dilanjutkan dengan dosis 5.000 IU per hari. Target konsentrasi vitamin D adalah 40-60 ng/ml (Berhandus *et al.*, 2021).

2.1.8. Hipervitaminosis D dan Hipovitaminosis D

A. Hipervitaminosis D

Konsumsi vitamin D dalam jumlah yang berlebihan dan jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan hipervitaminosis D atau keracunan vitamin D (VDT). Meskipun jarang terjadi, keracunan vitamin D dapat menimbulkan masalah yang serius bagi kesehatan. Gejala klinis keracunan vitamin D yang paling sering adalah kebingungan, apatis, muntah berulang, sakit perut, poliurea, polydipsia dan dehidrasi (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018).

Hipervitaminosis vitamin D biasanya disebabkan oleh dosis mega suplemen vitamin D, bukan karena diet atau paparan sinar matahari. Intoksikasi vitamin D dapat didefinisikan sebagai keadaan saat kadar 25-(OH)D naik secara nyata (diatas 150ng/ml) (Handono *et al.*, 2018).

Karena vitamin D meningkatkan penyerapan kalsium di saluran pencernaan, keracunan vitamin D bermanifestasi terutama sebagai hiperkalsemia dan hiperkalsiuria. Hal ini berpotensi menyebabkan kelemahan otot, hipertensi, gangguan neuropsikiatri, gangguan gastrointestinal, polyuria dan polydipsia, batu ginjal dan dalam kasus ekstrim gagal ginjal, pengendapan kristal kalsium fosfat di jaringan lunak di seluruh tubuh, aritmia jantung (potensi aksi berkurang), kalsifikasi pembuluh coroner dan katup jantung, dan akhirnya kematian (Galior *et al.*, 2018).

Ada dua bentuk VDT yaitu VDT eksogen (iatrogenik) dan VDT endogen. VDT eksogen biasanya disebabkan oleh asupan vitamin D dosis tinggi yang tidak sengaja atau tidak tepat, sedangkan VDT endogen berkembang dari produksi berlebihan dari metabolit vitamin D aktif - 1,25(OH)₂D pada gangguan granulomatosa dan pada beberapa limfoma. VDT endogen juga dapat berkembang dari produksi 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D pada kelainan kongenital, seperti sindrom Williams-beuren (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018).

Tabel 2.3. Gejala Sistemik Hipervitaminosis D

Sistem	Manifestasi
Sistem saraf pusat	Letargi, lemah, bingung, koma, hipotonia, hiporefleksia
Sistem ginjal dan saluran kemih	Poliuria, nocturia, dehidrasi, nefrokalsinosis, gagal ginjal
Sistem gastrointestinal	Nausea, anoreksia, konstipasi, pankreatitis, ulkus gaster
Sistem Kardiovaskuler	Hipertensi, interval QT pendek, artemia, elevasi segmen ST
Lain – lain	Keratopati, tuli, kalsinosis periartikuler yang nyeri.

B. Hipovitaminosis vitamin D

Hipovitaminosis berkaitan dengan penyakit jantung coroner, gagal jantung, stroke, dan penyakit arteri perifer, asma, pneumonia dan TB. Vitamin D mempunyai peran dalam regulasi neuroprogenitor, proliferasi dan difrensiasi pada jaringan otak, dan mengontrol jalur metabolisme CNS. Vitamin D diperlukan untuk menjaga eritropoesis sehingga tidak terjadi anemia. Hipovitaminosis vitamin D lazim terjadi pada individu dengan penyakit gastrointestinal dan hati. Pada Wanita, status vitamin D terkait

dengan hasil fertilisasi in vitro IVF, PCOS, dan endometriosis. Pada pria, status vitamin D dikaitkan dengan kualitas semen dan jumlah, motilitas, dan morfologi sperma. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan kadar vitamin D sekitar 30ng/ml dapat melindungi terhadap kanker payudara. Insufisiensi 25(OH)D 50-70nmol/l memerlukan pengobatan dengan 800 sampai 1.000 IU vitamin D3 setiap hari (Handono *et al.*, 2018).

2.1.9 Status Vitamin D

Satu – satunya cara untuk menetapkan apakah seseorang mengalami defisiensi atau sufisiensi vitamin D adalah dengan mengukur kadar 25-(OH)D di sirkulasi. Terdapat beberapa uji yang digunakan untuk mengukur kadar 25-(OH)D. RIA dan competitive protein binding assay sangat berguna untuk mendeteksi defisiensi atau sufisiensi vitamin D. Akan tetapi kedua uji tersebut cukup rumit dan memerlukan keterampilan Teknik khususnya jika digunakan dalam pemeriksaan rutin. Beberapa laboratorium rujukan saat ini berpindah menggunakan LC-MS yang dapat mengukur baik 25-(OH)D2 dan 25-(OH)D3 secara kuantitatif. Total kadar 25-(OH)D adalah kadar 25-(OH)D2 dan 25-(OH)D3, dan ini perlu menjadi perhatian dalam menginterpretasi kadar vitamin D. Kadar >30ng/ml saat ini dianggap sebagai kadar yang mencukupi bagi Kesehatan (Handono *et al.*, 2018).

Meskipun 1,25-(OH)D merupakan metabolit aktif vitamin D, namun tidak bisa digunakan untuk menggambarkan status vitamin D. Hal ini disebabkan karena masa paruh 1,25-(OH)D di sirkulasi hanya 4-6 jam saja. Ketika pasien mengalami defisiensi vitamin D, terdapat penurunan absorpsi

kalsium di intestinal yang menyebabkan ion kalsium menurun sementara. Sinyal ini dikenali oleh sensor kalsium di kelenjar paratiroid untuk meningkatkan produksi dan sekresi PTH. PTH melakukan regulasi metabolisme kalsium dengan meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal, meningkatkan mobilisasi kalsium dari tulang dan meningkatkan produksi 1,25-(OH)D di ginjal. Hal inilah yang membuat pengukuran kadar 1,25-(OH)D tidak dapat digunakan untuk menetapkan status vitamin D seseorang. Perbedaan kalsidiol melawan kalsitriol disajikan pada Tabel 2.3

Tabel 2.4 Kalsidiol versus kalsitriol

Fungsi Metabolisme	25(OH)D	1,25(OH)2D
Status Nutrisi	Indikator terbaik	Tidak menunjukkan nutrisi
Masa paruh	> 15 hari	< 15 jam
Stabilitas dalam serum	Stabil	Tidak stabil
Hipovitaminosis D	Indikatif (rendah)	Non-indikatif (Normal – sedang)
Hipervitaminosis D	Indikatif (meningkat)	Non Indikatif (rendah ke normal atau meningkat lemah)
Regulasi kalsium	Mungkin dalam kondisi non fisiologis	Ketat dalam kondisi fisiologis
Regulasi PTH	Tergantung pada status vitamin D	Ketat
Pengikatan DBP	Afinitas tinggi (melepaskan metabolit bebas setelah DBP jenuh)	Afinitas rendah untuk mengerahkan fungsi fisiologis
Pengikatan VDR	Terkuat diantara metabolit selain calcitriol	Afinitas tinggi untuk memperoleh fungsi biologis

2.1.10 Peran Vitamin D pada Regulasi Respon Imun

Vitamin D berperan penting dalam sistem imun, baik sistem imun bawaan maupun sistem imun adaptif. Hal tersebut disebabkan metabolit aktif dari vitamin D yaitu kalsitriol diekspresikan pada banyak jenis sel

termasuk berbagai sel imun tubuh, seperti APC, sel limfosit T, sel limfosit B dan sel imun lainnya. Vitamin D dapat mengaktifkan transkripsi peptide antimikroba seperti DEFB dan katelisin (Handono *et al.*, 2018). Meskipun fungsi antimikroba katelisin sangat penting, protein ini memiliki sejumlah fungsi lain termasuk induksi berbagai sitokin proinflamasi, stimulasi kemotaksis neutrofil, monosit, makrofag, dan sel T ke tempat infeksi, dan promosi pembersihan patogen pernapasan dengan menginduksi apoptosis dan autophagy sel epitel yang terinfeksi (Bilezikian *et al.*, 2020).

Vitamin D akan meningkatkan kemampuan makrofag untuk maturasi, menghasilkan enzim asam fosfatase lisosomal, dan menyekresikan hydrogen peroksida yang berfungsi sebagai antimikroba. Vitamin D juga dapat memodulasi sistem imun bawaan melalui peningkatan aktivitas sel NK. Hasil penelitian menunjukkan bahwa selain terlibat pada sistem imun bawaan, vitamin D juga memengaruhi status imunologis yang lebih tolerogenic (Handono *et al.*, 2018).

Peran vitamin D pada sistem imun adaptif diantaranya adalah menghambat diferensiasi monosit menjadi sel dendritik, menurunkan ekspresi MHC class II dan ekspresi molekul kostimulator yang menyebabkan berkurangnya presentasi antigen, disertai sekresi IL-12 yang lebih rendah. Kalsitriol menimbulkan efek penekanan proliferasi sel Th serta memengaruhi diferensiasi dan produksi sitokin dari sel limfosit T. Sel limfosit T aktif yang terpapar kalsitriol menunjukkan penurunan ekspresi IL-17, dan IL-21 serta peningkatan ekspresi gen untuk sel Treg. Efek kalsitriol pada

limfosit B adalah menghambat diferensiasi, proliferasi, inisiasi apoptosis, dan penurunan produksi immunoglobulin (Handono *et al.*, 2018).

2.1.11 Pandemi COVID-19

Coronavirus merupakan keluarga besar virus yang dapat menginfeksi burung dan mamalia, termasuk manusia, menurut organisasi kesehatan dunia (WHO). Virus-virus ini bertanggung jawab atas beberapa wabah di seluruh dunia, termasuk pandemi sindrom pernapasan akut parah (SARS) tahun 2002-2003 dan wabah sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS) di Korea Selatan pada tahun 2015 (Unhale *et al.*, 2020).

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Susilo *et al.*, 2020).

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan virus penyebab covid-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Karena virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory*

Illness (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2 (Susilo *et al.*, 2020).

Pandemi dimulai dengan munculnya kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, China pada akhir Desember 2019. Dengan cepat menyebar ke Sembilan negara : China, Thailand, Jepang, Korea Selatan, Singapura, Vietnam, Taiwan, Nepal, dan Amerika Serikat dengan setidaknya 830 kasus telah didiagnosis (Unhale *et al.*, 2020).

WHO menetapkan kejadian tersebut sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/*Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah. Kementerian Kesehatan Indonesia pada tanggal 5 November 2021 melaporkan kasus konfirmasi COVID-19 sebanyak 4.246.802 dengan 143.500 kematian (CFR: 3,4%) dimana Indonesia merupakan kasus tertinggi di Asean (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

2.1.12 Penularan COVID-19

Coronavirus merupakan zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Tidak seperti SARS dan MERS yang sudah diketahui sumbernya, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih

belum diketahui. Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dengan range antara 1 dan 14 hari namun dapat mencapai 14 hari. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin (Susilo *et al.*, 2020).

Batuk dan bersin tanpa menutup mulut dapat menyebarkan droplet ke udara. Menyentuh atau berjabat tangan dengan orang yang memiliki virus dapat menularkan virus antar individu. Penularan juga dapat terjadi karena melakukan kontak dengan permukaan atau benda yang memiliki virus kemudian menyentuh hidung, mata, atau mulut. Beberapa coronavirus hewan, seperti feline coronavirus (FCoV), dapat menyebar melalui kontak dengan kotoran. Namun, tidak jelas apakah ini juga berlaku untuk virus corona manusia (Unhale *et al.*, 2020).

Beberapa laporan kasus menunjukkan dugaan penularan dari karier asimtomatis, namun mekanisme pastinya belum diketahui. Kasus-kasus terkait transmisi dari karier asimtomatis umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19. Beberapa peneliti melaporkan infeksi SARS-CoV-2 pada neonatus. Namun, transmisi secara vertikal dari ibu hamil kepada janin belum terbukti pasti dapat terjadi (Susilo *et al.*, 2020).

2.1.13 Gejala COVID-19

Gejala COVID-19 bervariasi dari orang ke orang. Ini mungkin menghasilkan sedikit gejala atau tanpa gejala. Namun, itu juga dapat menyebabkan penyakit parah dan bisa berakibat fatal bagi sebagian orang (Unhale *et al.*, 2020).

Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Gejala umum pada awal penyakit adalah demam, batuk, myalgia atau kelelahan. Sementara gejala yang tidak umum terjadi adalah produksi sputum, sakit kepala, hemoptisis, dan diare (Huang *et al.*, 2020).

Menurut data dari negara-negara yang terkena dampak awal pandemi, 40% kasus akan mengalami penyakit ringan, 40% akan mengalami penyakit sedang termasuk pneumonia, 15% kasus akan mengalami penyakit parah, dan 5% kasus akan mengalami kondisi kritis. Pasien dengan gejala ringan dilaporkan sembuh setelah 1 minggu. Pada kasus berat akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, sepsis dan syok septik, gagal multi-organ, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga berakibat kematian. Orang lanjut usia (lansia) dan orang dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru, diabetes dan kanker berisiko lebih

besar mengalami keparahan (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

2.1.14 Diagnosa COVID-19

Pemeriksaan penunjang yang bisa dilakukan untuk diagnosa Covid-19 meliputi pemeriksaan laboratorium, pencitraan dan pemeriksaan diagnostik SARS-CoV-2. WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi COVID-19. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler/NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) seperti pemeriksaan RT-PCR (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Pengambilan spesimen berdasarkan rekomendasi WHO dilakukan pada dua lokasi, yaitu dari saluran napas atas (swab nasofaring atau oro faring) atau saluran napas bawah [sputum, bronchoalveolar lavage (BAL), atau aspirat endotrakeal]. Sampel diambil selama 2 hari berturut turut untuk PDP dan ODP, boleh diambil sampel tambahan bila ada perburukan klinis. Pada kontak erat risiko tinggi, sampel diambil pada hari 1 dan hari 14(Susilo *et al.*, 2020).

Definisi operasional kasus COVID-19 yaitu Kasus Suspek, Kasus Probable, Kasus Konfirmasi, Kontak Erat, Pelaku Perjalanan, Discarded, Selesai Isolasi, dan Kematian (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

1. Kasus Suspek Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

- a. Orang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal
- b. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/probable COVID-19
- c. Orang dengan ISPA berat/pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

2. Kasus suspek dengan ISPA Berat/ARDS/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 DAN belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR

3. Kasus Konfirmasi Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Kasus konfirmasi dibagi menjadi 2: Kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik) dan Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik)

4. Kontak Erat

Orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable atau konfirmasi COVID-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:

- a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus probable atau kasus konfirmasi dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
- b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus probable atau konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).
- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus probable atau konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.
- d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat.

5. Pelaku Perjalanan

Seseorang yang melakukan perjalanan dari dalam negeri (domestik) maupun luar negeri pada 14 hari terakhir.

6. *Discarded*

Discarded apabila memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Seseorang dengan status kasus suspek dengan hasil pemeriksaan RT-PCR 2 kali negatif selama 2 hari berturut-turut dengan selang waktu >24 jam.
- b. Seseorang dengan status kontak erat yang telah menyelesaikan masa karantina selama 14 hari

7. Selesai Isolasi

Selesai isolasi apabila memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik) yang tidak dilakukan pemeriksaan follow up RT-PCR dengan ditambah 10 hari isolasi mandiri sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi.
- b. Kasus probable/kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik) yang tidak dilakukan pemeriksaan follow up RT-PCR dihitung 10 hari sejak tanggal onset dengan ditambah minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.
- c. Kasus probable/kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik) yang mendapatkan hasil pemeriksaan follow up RT-PCR 1 kali negatif, dengan ditambah minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.

8. Kematian

Kematian COVID-19 untuk kepentingan surveilans adalah kasus konfirmasi/probable COVID-19 yang meninggal.

2.1.15 Tata Laksana COVID-19 di Indonesia

Saat ini belum tersedia rekomendasi tata laksana khusus pasien COVID-19, termasuk antivirus atau vaksin. Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi simtomatik dan oksigen. Pada pasien gagal napas dapat dilakukan ventilasi mekanik. National Health Commission (NHC)

China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2, antara lain interferon alfa (IFN- α), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir dan umifenovir (arbidol) (Susilo *et al.*, 2020).

Sementara di Indonesia tata laksana pengobatan pasien Covid-19 di dasarkan pada Buku Pedoman Tata Laksana Covid-19 yang disusun oleh lima ikatan Dokter Spesialis antara lain: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Terapi farmakologis untuk tata laksana Covid-19 di Indonesia adalah sebagai berikut (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Tabel 2.5 Tata Laksana COVID-19 di Indonesia

No	Kriteria	Keterangan
1	Tanpa Gejala a. Dengan Komorbid b. Vitamin C (untuk 14 hari)	Dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat ACE-inhibitor dan Angiotensin Reseptor Blocker perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung. Dengan pilihan; 1. Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)

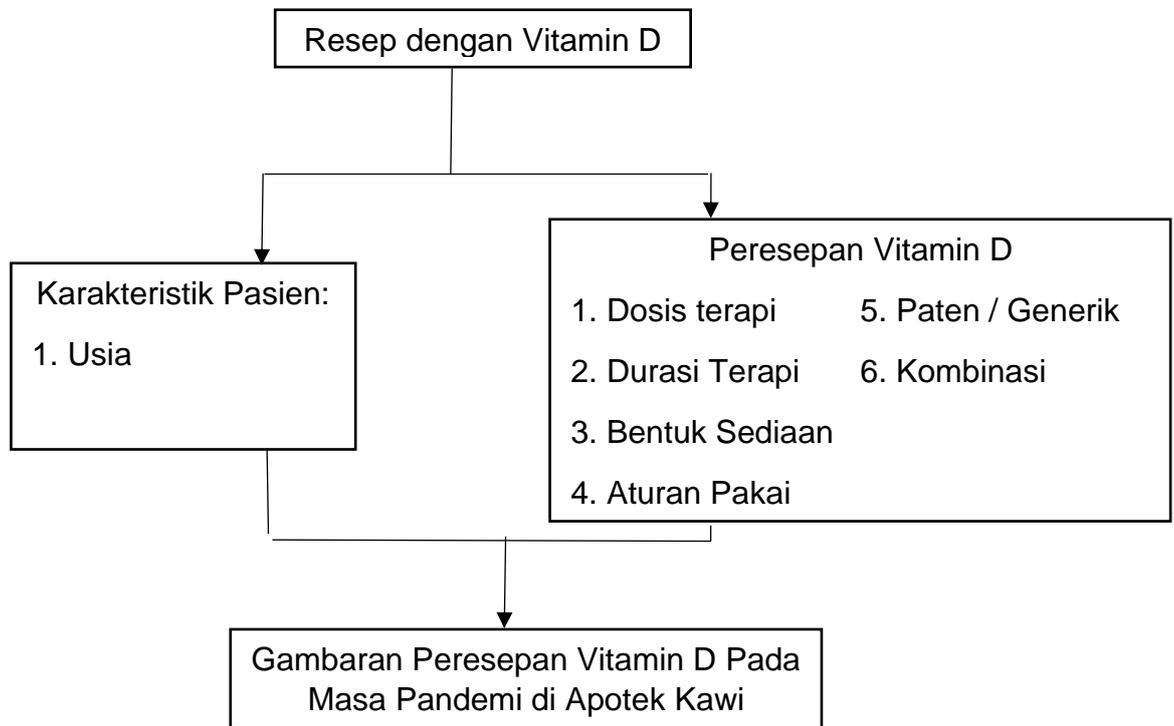
	<p>c. Vitamin D</p> <p>d. Obat-obatan suportif</p> <p>e. Antioksidan</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Tablet hisap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari) 3. Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari), 4. Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E, Zink <ol style="list-style-type: none"> 1. Suplemen:400IU-1000IU/hari 2. Obat: 1000-5000 IU/hari <p>Obat tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.</p> <p>Obat-obatan yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan</p>
2	<p>Derajat Ringan</p> <p>a. Vitamin C</p> <p>b. Vitamin D</p> <p>c. Azitromisin</p> <p>d. Antivirus</p>	<p>Dengan pilihan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari) 2. Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari) 3. Multivitamin yang mengandung vitamin c 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari) 4. Dianjurkan vitamin yang komposisi mengandung vitamin C, B, E, zink <ol style="list-style-type: none"> 1. Suplemen: 400 IU-1000 2. Obat: 1000-5000 IU/hari <p>1 x 500 per hari selama 5 hari</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oseltamivir (Tamiflu) 75 mg/12 jam/oral selama 5-7

	<p>e. Pengobatan simtomatis</p> <p>f. Obat-obatan suportif</p> <p>g. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada</p>	<p>2. hari (terutama bila diduga ada infeksi influenza) atau</p> <p>3. Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)</p> <p>Seperti parasetamol bila demam</p> <p>Baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien</p>
3	<p>Derajat Sedang</p> <p>a. Vitamin C</p> <p>b. Vitamin D</p> <p>c. Antibiotik</p> <p>d. Antivirus</p>	<p>Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan.</p> <p>1. Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari</p> <p>2. Obat: 1000-5000 IU/hari</p> <p>3. Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) atau</p> <p>4. Levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari)</p> <p>Jika perlu dapat ditambahkan salah satu antivirus berikut.</p> <p>1. Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) Atau</p>

	<p>d. Pengobatan simtomatis</p> <p>e. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada</p> <p>f. Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP</p>	<p>2. Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)</p> <p>Pengobatan simtomatis seperti Parasetamol dan lain-lain.</p>
4	<p>Derajat Berat Atau Kritis</p> <p>a. Vitamin C</p> <p>b. Vitamin B1</p> <p>c. Vitamin D</p> <p>d. Antibiotika</p> <p>e. Antivirus</p>	<p>Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena (IV) selama perawatan.</p> <p>Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena</p> <p>1. Suplemen: 400-1000 IU/hari</p> <p>2. Obat: 1000-5000 IU/hari</p> <p>1. Azithromisin 500mg/24 jam per iv atau per oral (5-7 hari) atau</p> <p>2. Levofloxacin dapat diberikan apabila dicurigai ada infeksi bakteri dengan dosis 750mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari)</p> <p>3. Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotika disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi, dan faktor resiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah harus dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan.</p> <p>1. Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose</p>

	<p>f. Antikoagulan LMWH/UFH</p> <p>g. Deksametason</p> <p>h. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada.</p> <p>i. Apabila terjadi syok, lakukan tatalaksana syok sesuai pedoman yang sudah ada.</p> <p>j. Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi.</p> <p>k. Pertimbangkan untuk diberikan terapi tambahan, sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan di fasilitas pelayanan Kesehatan masing-masing apabila terapi standar tidak memberikan respon perbaikan. Pemberian dengan pertimbangan hati – hati dan melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit.</p>	<p>1600mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600mg (hari ke 2-5) atau</p> <p>2. Remdesivir 200mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)</p> <p>Berdasarkan evaluasi DPJP</p> <p>Dengan dosis 6mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrocortison pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator.</p> <p>Contohnya:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anti IL6 (tocilizumab), 2. plasma konvalesen, 3. Intravenous immunoglobulin (IVIg) 4. Mesenchymal Stem Cell (MSCs) atau sel punca
--	--	---

2.2 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konseptual

Keterangan :

: Variabel yang diteliti

2.3 Deskripsi Kerangka Konseptual

Vitamin D adalah zat gizi mikro yang sangat penting untuk membantu menjaga kesehatan tulang dan muskuloskeletal. Namun, penelitian terbaru telah menyoroti peran pendukung penting untuk vitamin D dalam fungsi sel kekebalan tubuh, terutama dalam memodulasi respons inflamasi terhadap infeksi virus.

Dalam model eksperimental inflamasi yang diinduksi lipopolisakarida, vitamin D dikaitkan dengan konsentrasi lebih rendah sitokin proinflamasi interleukin-6 (IL-6), yang memainkan peran penting dalam COVID-19. Ada banyak bukti bahwa berbagai penyakit tidak menular (hipertensi, diabetes, CVD, sindrom metabolik) berhubungan dengan kadar plasma vitamin D yang rendah. Komorbiditas ini, bersama dengan defisiensi vitamin D yang sering terjadi, meningkatkan risiko kejadian COVID-19 yang parah. Sehingga suplementasi Vitamin D diperlukan selama masa pandemi. Variabel penelitian ini adalah gambaran persepsian vitamin D pada masa pandemi di Apotek Kawi berdasarkan karakteristik pasien, dosis terapi, durasi terapi, bentuk sediaan dan aturan pakai. Hasil penelitian ini yaitu untuk melihat gambaran persepsian vitamin D pada masa pandemi di Apotek Kawi