

## EFEK PEMBERIAN TERAPI VITAMIN D TERHADAP PERBURUKAN PASIEN RAWAT INAP COVID-19

Arfian Muzaki<sup>1</sup>, Gurmeet Singh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Dept. Ilmu Penyakit Dalam, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

### ABSTRACT

**Background:** Corona virus disease 2019 (COVID-19) is a new disease caused by the SARS-CoV2 virus and announced to be a global pandemic. Symptoms can vary in different people and are divided into asymptomatic, mild, moderate, and severe. Vitamin D is said to have an effect on lowering the risk of microbial infection and death. Therefore, vitamin D is given to COVID-19 patients with the hope of reducing clinical deterioration and mortality.

**Objective:** To assess the effect of vitamin D on clinical deterioration and mortality in COVID-19 patients based on studies that have been conducted.

**Methods:** Searching randomized controlled trials and cohorts in three databases, namely PubMed, Scopus, and Cochrane. Articles will be selected and then subjected to a critical review using guidelines from the University of Oxford's Center for Evidence-based Medicine (CEBM).

**Results:** A total of three studies were selected with one randomized controlled trial and two cohort studies. All studies claim that offering vitamin D therapy decreased the incidence of admission of patients to the ICU (invasive mechanical ventilation) and mortality. Study drawbacks may bias and influence the significance of the association between vitamin D administration and clinical deterioration.

**Conclusion:** Administration of vitamin D in hospitalized COVID-19 patients to reduce clinical worsening of patients.

**Keywords:** Adult, COVID-19, Vitamin D, cholecalciferol, calcifediol

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Corona virus disease 2019 (COVID-19) adalah sebuah penyakit baru yang disebabkan oleh virus SARS-CoV2 dan telah diumumkan menjadi pandemi global. Gejala dapat timbul beragam pada berbagai orang dan terbagi menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, dan berat. Vitamin D dikatakan memiliki efek untuk menurunkan risiko infeksi mikrobial dan kematian. Oleh karena itu, vitamin D diberikan pada pasien COVID-19 dengan harapan menurunkan perburukan klinis dan mortalitas.

**Tujuan:** Mengkaji efek vitamin D terhadap perburukan klinis dan kematian pada pasien COVID-19 berdasarkan studi yang telah dilakukan. **Metode:** Penelusuran studi-studi randomized controlled trial dan kohort pada tiga database, yaitu PubMed, Scopus, dan Cochrane. Artikel akan diseleksi dan kemudian dilakukan telaah kritis menggunakan panduan dari Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) University of Oxford.

**Hasil:** Total sebanyak tiga studi terpilih dengan satu studi randomized controlled trial dan dua studi kohort. Seluruh studi mengatakan pemberian terapi vitamin D menurunkan

angka kejadian admisi pasien ke ICU (untuk ventilasi mekanik invasif) maupun kematian. Kelemahan studi dapat membuat bias dan memengaruhi signifikansi hubungan antara administrasi vitamin D dan perburukan klinis. **Kesimpulan:** Administrasi vitamin D pada pasien rawat inap COVID-19 direkomendasikan untuk menurunkan perburukan klinis pasien.

**Kata Kunci:** Dewasa, COVID-19, Vitamin D, cholecalciferol, calcifediol

#### Address for corespondance :

**Arfian Muzaki**

Division of Respirology and Critical Care Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital - Faculty of Medicine University of Indonesia  
Email : arfianmuzaki@gmail.com

#### How to cite this article :

**EFEK PEMBERIAN TERAPI VITAMIN D TERHADAP PERBURUKAN PASIEN RAWAT INAP COVID-19**

## PENDAHULUAN

*Corona virus disease 2019* (COVID-19) adalah sebuah penyakit baru yang disebabkan oleh virus SARS-CoV2 dan menyebar melalui droplet, kontak, feses, atau oral.<sup>1</sup> Gejala dapat timbul beragam pada berbagai orang namun sebagian besar merupakan gejala infeksi sistem respirasi seperti demam, batuk, pilek, sesak napas, lemas, dan nyeri otot. Meskipun demikian, virus SARS-CoV2 diketahui dapat menyerang sistem organ lain namun sangat jarang terjadi.<sup>2</sup> Orang yang terjangkit COVID-19 dikelompokkan berdasarkan gejala yang timbul dan kondisi klinisnya. Pasien COVID-19 dapat bersifat asimtomatik, ringan, sedang, dan berat. Infeksi berat terjadi jika memenuhi gejala demam, batuk, sesak, napas cepat dan ditambah salah satu kriteria antara frekuensi napas >30x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO<sub>2</sub> <93% *room air*.<sup>3</sup> Vitamin D dikatakan memiliki efek untuk menurunkan risiko infeksi mikrobial dan kematian melalui tiga mekanisme, yaitu penghalang fisik, imunitas sel natural, dan imunitas adaptif.<sup>4</sup> Pada COVID-19, vitamin D berperan menjaga imunitas dan keutuhan sel dengan menurunkan badai sitokin yang memengaruhi IFN $\gamma$  dan TNF $\alpha$  serta menghambat induksi dan respon sel T helper. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa vitamin D dapat melindungi diri dari infeksi atau keparahan gejala COVID-19.<sup>5</sup>

## KASUS

Pasien laki-laki usia 45 tahun mengalami demam yang hilang timbul dan turun dengan obat penurun panas 8 hari SMRS. Hasil swab PCR SARS-CoV-2 positif sehingga pasien

melakukan isolasi mandiri dan minum avigan rencana selama 7 hari dan azitromisin 5 hari. Lima hari setelah isolasi mandiri, pasien mengalami diare 2-3 kali/hari, mual namun tidak ada muntah, dan saturasi oksigen turun 96% *room air*. Pasien kemudian dibawa ke IGD. Satu hari setelah dirawat, pasien mengalami sesak nafas memberat, masih ada batuk dan diare, serta saturasi oksigen turun menjadi 92-93% *room air*.

Pemeriksaan fisik awal pasien didapatkan kesadaran baik, tekanan darah 108/73 mmHg, frekuensi nadi 93 kali/menit, frekuensi napas 17 kali/menit, suhu 38,5 C, tinggi badan 168 cm, berat badan 72 kg, saturasi oksigen 96-97% *room air*. Pemeriksaan paru terdengar suara paru vesikuler, tidak ada ronkhi dan wheezing. Pemeriksaan fisik lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil alkalosis, hipokapnea, hipoksemia, (pH 7,49, pCO<sub>2</sub> 30,3, pO<sub>2</sub> 65,8, HCO<sub>3</sub> 23,7, saturasi 95,7), gula darah tinggi (GDS 245), inflamasi (prokalsitonin 0,14, CRP 77,2), peningkatan D dimer (D dimer 450), dan pemeriksaan feses abnormal (lendir (+) dan bakteri (+)). Hasil rontgen toraks terdapat infiltrat pada tengah-bawah kedua paru dan elongasi aorta.

## PERTANYAAN KLINIS

Untuk mengetahui efek pemberian vitamin D pada pasien COVID-19 rawat inap seperti pada kasus, pertanyaan klinis yang dirumuskan adalah “Bagaimana dampak terapi vitamin D pada pasien rawat inap COVID-19 terhadap perburukan klinis pasien?”. Rumusan pertanyaan klinis tertulis pada **Tabel 1**.

**Tabel 1. Rumusan Pertanyaan Klinis**

	<i>Patient (P)</i>	<i>Intervention (I)</i>	<i>Comparison (C)</i>	<i>Outcome (O)</i>
<b>PICO</b>	Pasien rawat inap COVID-19 dewasa	Vitamin D dan terapi biasa	Placebo/tanpa vitamin D dan terapi biasa	Perburukan klinis dan kematian
<b>Tipe pertanyaan klinis</b>	Intervensi			
<b>Desain studi</b>	<i>Randomized Controlled Trial</i> , Kohort			

**METODE PENELITIAN LITERATUR**

Penelusuran literatur dilakukan pada 21 Februari 2021 secara daring. *Database* yang digunakan dalam penelusuran antara lain PubMed, Scopus, dan Cochrane. Kata kunci yang digunakan adalah “COVID-19”, “Vitamin D”, “Hydroxycholecalciferols”, “calcifediol”, dan “25-hydroxyvitamin D 3” dengan batasan artikel Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris.

Penelusuran dari seluruh *database* didapatkan sebanyak 869 artikel. Hasil penelusuran kemudian dilakukan penapisan artikel ganda serta judul dan abstrak. Total studi terpilih adalah 3 studi dengan 1 studi RCT dan 2 studi kohort dengan karakteristik studi tertera pada **Tabel 2**. Telaah kritis dilakukan pada tiap studi menggunakan panduan dari *Central of Evidenced Based Medicine (CEBM) Oxford University*.

**HASIL PENELITIAN LITERATUR**

**Tabel 2. Karakteristik Studi Terpilih**

Penulis (Tahun)	Desain Studi	<i>Population</i>	<i>Intervention</i>	<i>Comparison</i>	<i>Outcome</i>
Castillo ME (2020)	<i>Randomized controlled trial</i>	Pasien rawat inap COVID-19	Calcifediol	Plasebo	Perburukan klinis berupa admisi ICU dan mortalitas
Ling SF (2020)	Kohort	Pasien COVID-19 rawat inap di rumah sakit	Cholecalciferol	-	Mortalitas
Giannini S (2021)	Kohort retrospektif	Pasien COVID-19 usia 40-98 tahun	Cholecalciferol	Tidak menerima terapi cholecalciferol	Ventilasi mekanik dan mortalitas

**Validity**

**Tabel 3. Telaah Validity RCT Studi Castillo ME (2020)**

Pertanyaan	Castillo ME (2020)
Apakah pemilihan pasien untuk terapi dilakukan secara acak?	Ya, pengacakan dilakukan secara elektronik dan disiapkan oleh statistisian yang berbeda

Apakah seluruh pasien yang masuk studi dimasukkan ke dalam kesimpulan? Apakah mereka dianalisis pada setiap grup mereka?	Ya, seluruh pasien dalam tiap grup dianalisis dan hasilnya dimasukkan kedalam kesimpulan
Apakah pasien dan klinisi tidak mengetahui terapi mana yang diterima pasien?	Tidak, limitasi studi ini menyatakan bahwa tidak dilakukannya <i>double-blind</i> kontrol plasebo
Selain percobaan terapi, apakah kedua grup diperlakukan setara?	Tidak, karakteristik pasien antar grup berbeda jumlah laki-laki dan perempuan
Apakah kedua grup mirip pada saat awal percobaan?	Tidak, beberapa faktor prognostik seperti usia dan penyakit komorbid agak sedikit berbeda jumlahnya antar kelompok

**Tabel 4.** Telaah *Validity* Kohort Studi Ling SF (2020) dan Giannini S (2020)

Pertanyaan	Ling SF et al (2020)	Giannini S et al (2021)
Apakah representasi sampel pasien dikumpulkan pada titik yang sama dalam perjalanan penyakit mereka?	Ya, pasien diikuti dari saat terdiagnosis COVID-19 dengan hasil swab PCR positif atau memiliki gejala COVID-19 meskipun hasil swab PCR negatif	Tidak, data diambil secara retrospektif
Apakah <i>follow-up</i> pasien cukup lama dan lengkap?	Ya, pasien diikuti selama di rumah sakit hingga dapat dipulangkan atau meninggal	Ya, pasien diikuti selama dirawat di rumah sakit kurang lebih antara 2-51 hari
Apakah kriteria luaran objektif atau diterapkan secara "buta"?	Luaran utama bersifat objektif yaitu kematian. Selain itu, luaran lain yang termuat antara lain, pemasangan CPAP, ventilator mekanik, dan lama perawatan	Luaran utama bersifat objektif yaitu kematian dan admisi ke ICU untuk ventilasi mekanik invasif
Jika subgrup dengan prognosis berbeda teridentifikasi, apakah faktor prognosis penting disesuaikan?	Ya, prediktor penting lain disesuaikan menggunakan analisis multivariat	Ya, prediktor lain disesuaikan menggunakan regresi logistik multipel

### Importance

**Tabel 5.** Telaah *Importance* RCT Studi Castillo ME (2020)

Luaran	Castillo ME (2020)				
	Grup vitamin D	Grup tidak mendapat vitamin D	Relative Risk Reduction (95% CI)	Absolute Risk Reduction (95% CI)	Number Needed To Treat (95% CI)
Perburukan klinis/admisi ICU	1	13	0.96 (0.71 - 0.99)	0.48 (0.28 - 0.67)	2 (1.47 - 3.52)
Kematian	0	2	1	0.07 (-0.02 - 0.17)	13 (5.57 - (-39.21))

**Tabel 6.** Telaah *Importance* Kohort Studi Ling SF (2020) dan Giannini S (2021)

Pertanyaan	Ling SF 2020	Giannini S (2021)
Seberapa mungkin luaran terjadi dari waktu ke waktu?	Terapi dengan cholecalciferol bernilai signifikan sebagai prediktor pencegah kematian setelah dilakukan analisis multivariat (ORadj 0.13, 95% CI: 0.05-0.35).	27 pasien masuk ICU untuk mendapatkan IMV, 22 pasien meninggal dengan 6 pasien setelah di transfer ke ICU, dan total gabungan adalah 43 pasien.  Pada analisis kasar, vitamin D menurunkan 43% orang yang masuk ICU dan 55% orang yang meninggal namun tidak signifikan secara statistik dengan tanpa atau satu penyakit komorbid (OR 0.57, 95% CI 0.24-1.34). Jika penyakit komorbid dihitung sebagai perancu, setelah dilakukan analisis logistik regresi maka bernilai (OR 0.45, 95% CI 0.20-1.22).
Seberapa tepat perkiraan prognostik?	Perkiraan tepat karena nilai 95% CI yang sempit antara 0.05-0.35	Interval CI pada analisis kasar maupun setelah dianalisis logistik regresi cukup jauh dan melewati angka 1 sehingga perkiraan prognostik tidak terlalu tepat

**Applicability**

**Tabel 7.** Telaah *Applicability* RCT Studi Castillo ME (2020)

Pertanyaan	Castillo ME (2020)
Apakah hasilnya dapat diterapkan ke pasien anda?	Ya, pasien yang digunakan mirip dengan pasien pada kasus
Apakah terapi dapat dilakukan di tempat saya?	Ya, calcifediol tersedia dan dapat diberikan di tempat saya
Apakah nilai dan preferensi pasien tidak terganggu oleh regimen obat dan konsekuensinya?	Tidak, tidak ada masalah yang dijelaskan terkait nilai pasien dan pemberian calcifediol dapat mengurangi tingkat mortalitas serta meningkatkan luaran pasien

**Tabel 8.** Telaah *Applicability* Kohort Studi Ling SF (2020) dan Giannini S (2021)

Pertanyaan	Ling SF et al (2020)	Giannini S (2021)
Apakah pasien saya berbeda dengan studi sehingga tidak bisa diterapkan?	Tidak, meskipun ras pasien dalam studi berbeda, namun setelah dilakukan penyesuaian didapatkan bahwa ras tidak berbeda signifikan	Tidak, pasien dalam studi menggunakan pasien dewasa berusia minimal 40 tahun
Apakah bukti ini dapat berdampak penting secara klinis tentang kesimpulan yang akan diberi tahu ke pasien?	Ya, pemberian vitamin D untuk terpai pasien dalam rumah sakit berdampak untuk mengurangi mortalitas	Ya, pemberian cholecalciferol dapat memperbaiki luaran klinis COVID-19 secara signifikan bahkan pada pasien dengan dua sampai tiga penyakit komorbid

## PEMBAHASAN

Pemberian terapi vitamin D pada pasien COVID-19 rawat inap menunjukkan hasil positif terhadap perbaikan klinis serta penurunan mortalitas berdasarkan berbagai studi. Studi milik Castillo ME et al. menunjukkan pasien dengan terapi vitamin D yang membutuhkan admisi ke ICU maupun meninggal lebih sedikit dibandingkan dengan pasien tanpa terapi vitamin D. Pasien yang mendapat vitamin D diberikan dosis sebanyak 0,532 mg pada hari pertama, 0,266 mg pada hari ke-3, ke-7, dan dilanjutkan per minggu sampai pasien dipulangkan atau meninggal. Meskipun berdesain *randomized controlled trial*, studi ini masih merupakan studi pilot sehingga kekuatan statistiknya tidak begitu besar. Kemungkinan bias pada studi ini dapat terjadi karena *double blinding* tidak dilakukan. Selain itu, faktor komorbid obesitas tidak dimasukkan meskipun pada penelitian lain mengatakan bahwa hal tersebut menjadi faktor risiko pemberat untuk COVID-19 derjat berat dan defisiensi vitamin D.<sup>6</sup>

Ling SF et al. melakukan penelitian potong lintang observasional dan mendapatkan hasil terapi *booster* cholecalciferol menjadi faktor protektif terhadap kematian akibat COVID-19. Pemberian cholecalciferol dilakukan kepada pasien dengan kadar serum vitamin D <50 nmol/L. Besar dosis yang diberikan secara total adalah 20.000 - 400.000 IU dan diberikan maksimal hingga 7 minggu. Namun karena desain studi bersifat potong lintang observasional, hubungan sebab-akibat tidak dapat dipastikan antara terapi cholecalciferol dengan mortalitas COVID-19. Selain itu, mekanisme terkait hasil temuan juga masih belum dimengerti.<sup>7</sup>

Sejalan dengan hasil tersebut, Giannini S et al. menyimpulkan bahwa pemberian cholecalciferol dengan total 400.000 IU dapat meningkatkan perbaikan luaran pasien pasien COVID-19 yang memiliki komorbid. Karena studi dilakukan untuk menghasilkan hipotesis, sampel minimum penelitian ini tidak dihitung secara formal. Gabungan poin akhir antara yang masuk ICU dan meninggal juga memiliki jumlah sampel yang rendah. Meskipun artikel memberitahu berapa besar persen penurunan

luaran yang terjadi, data mengenai jumlah pasien yang diadmisikan ke ICU dan mengalami kematian tidak disebutkan yang membuat keraguan dalam melihat hasil persen penurunan tersebut.<sup>8</sup>

Beberapa penelitian lain mengatakan bahwa kadar serum vitamin D sebelum terinfeksi virus SARS-CoV2 maupun saat dirawat berhubungan dengan tingkat keparahan dan kematian akibat COVID-19.<sup>9,10</sup> Sayangnya, studi Castillo et al.<sup>6</sup> dan Giannini et al.<sup>8</sup> tidak mengikutsertakan faktor kadar serum vitamin D sehingga tidak diketahui apakah intervensi terapi vitamin D pada *baseline* kadar serum yang berbeda akan memengaruhi luaran. Ling SF et al.<sup>7</sup> memasukan faktor kadar serum vitamin D akan tetapi penelitian kohort utama menunjukkan adanya paradoks dengan validasi kohortnya. Sebuah penelitian eksperimental menunjukkan bahwa pemberian vitamin D pada saat terdiagnosis COVID-19 mengurangi perburukan klinis maupun kematian namun tidak berbeda bermakna secara statistik dibandingkan dengan yang tidak diberikan. Penelitian tersebut dilakukan pada pasien yang tidak mendapatkan suplementasi vitamin D sebelumnya sebagai *baseline*. Akan tetapi, pasien penelitian merupakan geriatri yang berbeda dengan tujuan populasi laporan kasus berbasis bukti ini.<sup>11</sup>

## KESIMPULAN

Terapi tambahan vitamin D pada pasien COVID-19 rawat inap di rumah sakit dan berusia lebih dari 40 tahun menurunkan perburukan klinis, dalam hal ini adalah admisi pasien ke ICU, penggunaan ventilator, dan mortalitas. Oleh karena itu, pemberian vitamin D direkomendasikan kepada pasien COVID-19 dewasa rawat inap dengan dosis total antara 20.000 - 400.000 IU.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ratre YK, Kahar N, Bhaskar LVKS, Bhattacharya A, Verma HK. Molecular mechanism, diagnosis, and potential treatment for novel coronavirus (covid-19): a current literature review and perspective. Vol. 11, 3 Biotech. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.

2. Vallamkonda J, John A, Wani WY, Ramadevi SP, Jella KK, Reddy PH, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2020;1866(10).
3. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. *Pedoman tatalaksana covid-19.* 2nd ed. Jakarta; 2020.
4. Murdaca G, Pioggia G, Negrini S. Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. *Clin Mol Allergy.* 2020;18(1).
5. Ali N. Role of vitamin D in preventing of Covid-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020 Oct;13(10):1373–80.
6. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, Díaz JFA, Miranda JL, 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 Biochem Mol Biol.* 2020 Oct;203:105751.
7. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with covid-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients.* 2020;12(12):1–16.
8. Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, et al. Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid covid-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients.* 2021 Jan;13(1).
9. Hutchings N, Babalyan V, Baghdasaryan S, Qefoyan M, Sargsyants N, Aghajanova E, et al. Patients hospitalized with covid-19 have low levels of 25-hydroxyvitamin d. *Endocrine.* 2021 Feb;71(2):267–9.
10. Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25(OH) vitamin d level on mortality in patients with covid-19 in turkey. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(2):189–96.
11. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin d supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly covid-19 patients: the geria-covid quasi-experimental study. *Nutrients.* 2020 Nov;12(11).