

SKRIPSI
PENGARUH VITAMIN C DAN VITAMIN D TERHADAP IMUNITAS
PASIEN COVID-19
(LITERATURE REVIEW)



DISUSUN OLEH :

SASKIA ROHADATUL AISY
NIM : P0 5130217043

POLTEKKES KEMENKES BENGKULU
PROGRAM STUDI GIZI DAN DIETETIKA
PROGRAM SARJANA TERAPAN
JURUSAN GIZI
2021

SKRIPSI

**PENGARUH VITAMIN C DAN VITAMIN D TERHADAP IMUNITAS
PASIEN COVID-19
(LITERATURE REVIEW)**

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
Program Studi Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika
Poltekkes Kemenkes Bengkulu**

DISUSUN OLEH :

**SASKIA ROHADATUL AISY
NIM : P0 5130217043**

**POLTEKKES KEMENKES BENGKULU
PROGRAM STUDI GIZI DAN DIETETIKA
PROGRAM SARJANA TERAPAN
JURUSAN GIZI
2021**

HALAMAN PERSETUJUAN
SKRIPSI
PENGARUH VITAMIN C DAN VITAMIN D TERHADAP IMUNITAS
PASIEEN COVID-19
(LITERATURE REVIEW)

Yang Dipersiapkan dan Dipresentasikan Oleh :

SASKIA ROHADATUL AISY

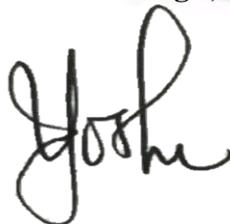
NIM: P0 5130217043

Skripsi Ini Telah Diperiksa dan Disetujui
Untuk Dipresentasikan di Hadapan Tim Penguji
Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Bengkulu Jurusan Gizi

Mengetahui,

Dosen Pembimbing Skripsi

Pembimbing I,



Dr. Betty Yosephin, SKM., MKM
NIP. 197309261997022001

Pembimbing II,



Ahmad Rizal, SKM., MM
NIP. 196303221985031006

HALAMAN PENGESAHAN
SKRIPSI
PENGARUH VITAMIN C DAN VITAMIN D TERHADAP IMUNITAS
PASIEEN COVID-19
(LITERATURE REVIEW)

Yang Dipersiapkan dan Dipresentasikan Oleh :

SASKIA ROHADATUL AISY
NIM: P05130217 043

Skripsi Ini Telah Diuji dan Dipertahankan Di Hadapan Tim Penguji
Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Bengkulu Jurusan Gizi
Pada Tanggal 28 April 2021
Dinyatakan Telah Memenuhi Syarat Untuk Diterima

Tim Penguji

Ketua Dewan Penguji



Darwis, S.Kp., M. Kes
NIP. 196301031983121002

Penguji II



Jumiyati, SKM., M. Gizi
NIP. 197502122001122001

Penguji III



Ahmad Rizal, SKM., MM
NIP. 196303221985031006

Penguji IV



Dr. Betty Yosephin, SKM., MKM
NIP. 197309261997022001

Mengesahkan

Ketua Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Bengkulu



Anang Wahyudi, S.Gz., MPH
NIP. 198210192006041002

RIWAYAT HIDUP



Nama : Saskia Rohadatul Aisy
Tempat, Tanggal Lahir : Manna, 08 Maret 1999
Jenis Kelamin : Perempuan
Agama : Islam
Nama Ayah : Aswin Ilyas (Alm)
Nama Ibu : Elly Sulastri
Alamat : Jl. Oprt Ghalib, Bengkulu Selatan
Email : saskiarohadatulaisy@gmail.com

Riwayat Pendidikan :

- ❖ SD Negeri 1 Bengkulu Selatan 2011
- ❖ SMP Negeri 2 Bengkulu Selatan 2014
- ❖ SMA Negeri 1 Bengkulu Selatan 2017
- ❖ Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika Poltekkes Kemenkes Bengkulu 2021

**Program Studi Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika Poltekkes Kemenkes
Bengkulu
Skripsi, 2021**

Saskia Rohadatul Aisy

**PENGARUH VITAMIN C DAN VITAMIN D TERHADAP IMUNITAS
PASIEN COVID-19 : *LITERATURE REVIEW*
XI + 67 halaman, 3 tabel, 3 bagan, 3 lampiran**

ABSTRAK

Latar Belakang: Pada tahun 2020 wabah Virus Corona (Covid-19) menyebar hampir di seluruh Negara. Cara untuk mengatasi Covid-19 yaitu dengan peran vitamin C dan D. Vitamin C memiliki sifat antioksidan yang mampu melindungi sel dan jaringan tubuh dari kerusakan oksidatif. Sedangkan vitamin D berperan meningkatkan innate immunity yang akan menghambat aktivitas bakteri Covid-19.

Metode: Penelitian ini adalah literature review atau tinjauan pustaka.

Hasil: Dari 10 artikel, 5 artikel merupakan vitamin C, 3 artikel menunjukkan suplementasi vitamin C dapat mengurangi gejala, meningkatkan kesadaran dan menurunkan resiko kematian Covid-19, sedangkan 2 artikel menunjukkan vitamin C tidak memberikan efek terhadap tingkat kematian. 5 artikel vitamin D, 3 artikel menunjukkan suplementasi vitamin D berpengaruh terhadap lama tinggal di rumah sakit, kebutuhan oksigen dan mendukung peningkatan serum 25(OH)D, sedangkan 2 artikel menunjukkan vitamin D tidak berpengaruh terhadap tingkat kematian di rumah sakit.

Kesimpulan: Vitamin C berpengaruh dalam meningkatkan sistem imun dan berfungsi sebagai antioksidan. Vitamin D dapat berpengaruh dalam meningkatkan sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif, sehingga dapat menurunkan resiko infeksi Covid-19

Kata kunci: Covid-19, Imunitas, Suplemen, Vitamin C, Vitamin D
50 Daftar Pustaka, 2013-2021

**Applied Undergraduate Study Program in Nutrition and Dietetics, Poltekkes
Kemenkes Bengkulu
Thesis, 2021**

Saskia Rohadatul Aisy

**THE EFFECT ON VITAMIN C AND VITAMIN D ON THE IMMUNITY
OF COVID-19 PATIENTS : *LITERATURE REVIEW*
XI + 67 pages, 3 tables, 3 charts, 3 attachments**

ABSTRACT

Background: In 2020 the Corona Virus (Covid-19) outbreak has spread to almost all countries. The way to deal with Covid-19 is with the role of vitamins C and D. Vitamin C has antioxidant properties that can protect cells and tissues from oxidative damage. Meanwhile, vitamin D plays a role in increasing innate immunity which will inhibit the activity of Covid-19 bacteria.

Method: This research is a literature review.

Results: Of the 10 articles, 5 articles were vitamin C, 3 articles showed that vitamin C supplementation can reduce symptoms, increase awareness and reduce the risk of death of Covid-19, while 2 articles show vitamin C has no effect mortality rates. 5 articles on vitamin D, 3 articles showed that vitamin D supplementation had effect on length of stay in hospital, oxygen demand and supported the increase in serum 25(OH)D, while 2 articles showed that vitamin D had no effect on mortality rates in hospital.

Conclusion: Vitamin C has effect in boosting the immune system and functions as antioxidant. Vitamin D can have an effect in increasing the innate immune system and the adaptive immune system, that it can reduce the risk of Covid-19 infection.

Keywords: Covid-19, Imunity, Supplement, Vitamin C, Vitamin D
50 Bibliography, 2013-2021

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan untuk Allah SWT yang maha sempurna, dengan limpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, penulis dapat menyusun dan menyelesaikan Skripsi dengan judul “**Pengaruh Vitamin C dan Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Covid-19 (Literatur Review)**” sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Terapan Gizi di Poltekkes Kemenkes Bengkulu.

Penyelesaian Skripsi ini penyusun telah mendapat masukan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penyusun mengucapkan terima kasih kepada:

1. Eliana, S.KM, MPH sebagai Direktur Poltekkes Kemenkes Bengkulu.
2. Anang Wahyudi, S.Gz., MPH sebagai Ketua Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Bengkulu.
3. Tetes Wahyu W, SST., M.Biomed sebagai Ketua Prodi Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika Jurusan Gizi Politeknik Kesehatan Bengkulu
4. Dr. Betty Yosephin, SKM., MKM sebagai Pembimbing I yang telah menginspirasi, membimbing serta memberikan banyak masukan dalam penyusunan Skripsi.
5. Ahmad Rizal, SKM., MM sebagai Pembimbing II yang telah menginspirasi, membimbing serta memberikan banyak masukan dalam penyusunan Skripsi.
6. Darwis, S.Kp., M. Kes sebagai Penguji I yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran dalam penyusunan Skripsi.

7. Jumiwati, SKM., M.Gizi sebagai Penguji II yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran dalam penyusunan Skripsi.
8. Orang tua tercinta bapak Aswin Ilyas (Alm) dan Ibu Elly Sulastri, yang telah memberikan dukungan moril maupun materi serta doa yang tiada henti untuk kesuksesan saya, karena tiada kata seindah lantunan doa dan tiada doa yang paling khusuk selain doa yang terucap dari orang tua. Karena saya percaya Ridho Allah Ridhonya orang tua.
9. Keluarga Besar Bani Hassan Usman dan Anak Cucu H. Darus Bisyahri atas segala bantuan, semangat dan doa yang tak henti-hentinya mengalir selama perkuliahan hingga proses pembuatan skripsi ini.
10. Teman-teman seperjuangan Program Studi Sarjana Terapan Gizi Dan Dietetika Poltekkes Kemenkes Bengkulu angkatan VI yang banyak memberikan bantuan dan dorongan baik moril maupun materil selama perkuliahan hingga proses pembuatan skripsi ini.

Penulis sangat mengharapkan saran dan bimbingan dari berbagai pihak agar penulis dapat berkarya lebih baik dan optimal di masa yang akan datang. Akhirnya semoga Skripsi ini nanti dapat bermanfaat bagi kita semua khususnya bagi perkembangan pengetahuan bidang Gizi.

Bengkulu, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman persetujuan.....	ii
Halaman pengesahan	iii
Riwayat Hidup.....	iv
Abstrak	v
Kata pengantar	vii
Daftar isi	ix
Daftar tabel	x
Daftar bagan	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan	8
1.4 Manfaat Penelitian	9
1.5 Keaslian Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Vitamin C	12
2.2 Vitamin D	14
2.3 Imunitas	18
2.4 Corona Virus Disease	21
2.5 Kerangka Teori	27
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	28
3.2 Langkah-langkah <i>Literature Review</i>	28
3.3 Strategi Pencarian dan Identifikasi Database	29
3.4 <i>Data Extraction</i>	31
3.5 Sintesis Data	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Alur penelitian	32
4.2 Hasil	33
4.3 Pembahasan	43
BAB V PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	61
5.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian penelitian	10
Tabel 4.1 Ringkasan Intervensi Pengaruh Suplement Vitamin C Terhadap Imunitas Pasien Covid-19	33
Tabel 4.2 Ringkasan Intervensi Pengaruh Suplement Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Covid-19	35

DAFTAR BAGAN

Bagan 2.1 Kerangka teori	25
Bagan 3.1 Langkah-langkah studi literature	26
Bagan 3.2 Diagram PRISMA	28

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada awal tahun 2020 wabah Virus Corona (Covid-19) menyebar hampir di seluruh negara di dunia. Corona virus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Ada setidaknya dua jenis corona virus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Corona Virus Disease 2019 (Covid-19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Coronavirus menyerang sistem pernafasan manusia. Virus penyebab Covid-19 ini dinamakan SarsCoV-2 (Listina, 2020).

Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) merupakan komplikasi yang terkait dengan manifestasi COVID-19 yang parah dan biasanya menyebabkan kematian. Angka kematian sangat bervariasi menurut usia, mereka yang berusia kurang dari 60 tahun meninggal pada tingkat 0,46%, dibandingkan dengan pasien yang berusia lebih dari 60 tahun meninggal pada tingkat 8,8% dengan kondisi yang sudah ada sebelumnya (seperti Diabetes atau Hipertensi) (Munshi, 2020).

Dengan adanya wabah Covid-19 yang sudah menyebar ke seluruh dunia, orang-orang mencari cara untuk melindungi diri dari virus ini. Salah satunya yang sedang diberitakan di media adalah vitamin C. Vitamin C terkenal karena sifat antioksidan, anti-inflamasi, antitrombotik dan imunodulator yang

mampu mengais spesies oksigen reaktif yang merusak, sehingga melindungi sel dan jaringan tubuh dari kerusakan oksidatif dan disfungsi. Selama infeksi kadar vitamin C bisa menjadi habis dan kebutuhan seseorang akan vitamin C meningkat sesuai dengan tingkat keparahan infeksi. Dalam kasus yang parah ini mungkin memerlukan pemberian intravena dosis tinggi untuk memenuhi kebutuhan di dalam tubuh. Studi observasi awal menunjukkan status vitamin C yang rendah terjadi pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 (Cots, 2020).

Vitamin C adalah vitamin yang paling umum digunakan sebagai antioksidan. Vitamin C mempunyai nama lain yaitu Asam Askorbat adalah vitamin yang larut dalam air dan tersedia di beberapa sumber makanan. Vitamin C dengan dosis yang tepat berfungsi sebagai antioksidan yang efektif dalam menghambat radikal bebas. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen atau proton kepada senyawa radikal bebas sehingga menjadikannya lebih stabil (Lengkana, 2020).

Vitamin C juga dianggap sebagai salah satu kemungkinan terapi untuk COVID-19. Mengonsumsi vitamin C kurang dari atau sama dengan 1 g / hari mengurangi risiko kematian hingga 35% dari flu biasa. Dosis yang diperlukan tubuh dan dianjurkan yaitu vitamin C 60 mg/hari boleh ditingkatkan dalam kondisi khusus, bisa sampai 500 mg. Untuk yang sakit dapat ditingkatkan lagi sesuai dengan instruksi dokter (Khan, 2020).

Penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin C secara substansial mengurangi kejadian atau keparahan infeksi saluran pernapasan. Ada juga bukti yang menunjukkan bahwa vitamin C dapat mempengaruhi Pneumonia. Injeksi vitamin C dosis tinggi yang diberikan pada pasien Covid-19 di Wuhan terbukti dapat membantu meredakan badai sitokin. Pada orang sehat, konsumsi cukup sekitar 100 mg per hari, namun untuk meningkatkan daya tahan dapat ditingkatkan sekitar 200-500 mg per hari. Asupan ini bisa diperoleh dari asupan buah segar atau ditambah suplemen oral (Sumarmi, 2020).

Vitamin C (yang tidak diproduksi pada manusia) harus dikonsumsi dalam makanan. Vitamin C diserap di usus kecil melalui difusi dan transpor aktif. Di AS, RDA untuk usia 4 hingga orang dewasa adalah 90 mg / hari. Di Inggris rekomendasi pemerintah untuk vitamin C untuk remaja hingga > 75 tahun adalah 40 mg/hari. Dosis makanan hingga 100 mg/hari hampir terserap seluruhnya. Konsentrasi asam askorbat tertinggi ada di kelenjar pituitari, adrenal kelenjar, otak, leukosit, dan mata.

Kemungkinan vitamin C berkontribusi pada efek perbaikan yang kuat pada infeksi saluran pernapasan. Oleh karena itu, dengan tidak adanya pengobatan khusus untuk SARS-Cov-2 saat ini, kami merekomendasikan penambahan vitamin C sekitar 100 - 200 mg/hari ke dalam asupan makanan harian yang penting untuk pencegahan profilaksis dan pengobatan infeksi COVID-19. Dosis ini tampaknya memberikan konsentrasi plasma jenuh yang memadai dalam keadaan sehat individu dan, oleh karena itu, diantisipasi untuk

mencakup persyaratan untuk pengurangan banyak risiko infeksi termasuk infeksi saluran pernapasan saat ini oleh COVID-19 (Soar, 2020).

Dosis harian vitamin C (tidak lebih dari 1 g/hari) untuk menopang kekebalan tubuh dan dosis vitamin C yang lebih besar selama permulaan flu biasa (biasanya 3–4 g/hari) dikaitkan dengan kemampuan meredakan nyeri dada, demam, dan menggigil, mengurangi durasi tinggal di dalam ruangan, serta durasi rata-rata penyakit (Cerullo, 2020).

Berikut adalah uji coba di mana vitamin C telah diberikan hanya setelah timbulnya gejala tidak menunjukkan manfaat yang konsisten, percobaan yang secara teratur diberikan vitamin C mengurangi durasi infeksi pada orang dewasa sebesar 8% dan pada anak-anak sebesar 14%, dengan ketergantungan dosis hingga 6–8 g/hari. Pada anak-anak, 1 sampai 2 g/hari vitamin C mengurangi durasi pilek sebanyak 18%, dengan tingkat keparahan pilek yang berkurang (Ali, 2020).

Sebuah meta-analisis dari 12 percobaan dengan 1.766 pasien di ICU menemukan bahwa vitamin C memperpendek masa tinggal di ICU sebesar 8%. Meta analisis lain dari delapan percobaan menemukan bahwa vitamin C memperpendek durasi ventilasi mekanis pada pasien yang membutuhkan ventilasi terlama. Padahal 0,1 g/hari vitamin C bisa mempertahankan tingkat plasma normal pada orang yang sehat, dosis yang jauh lebih tinggi (1-4 g/hari) diperlukan untuk meningkatkan kadar vitamin C plasma pasien sakit kritis ke dalam kisaran normal. Vitamin C adalah nutrisi penting yang aman

dan murah, oleh karena itu perlu diteliti kemungkinan efeknya pada Covid-19 (Kim & Yeom, 2020).

Salah satu langkah pencegahan yang terkait bidang gizi adalah konsumsi vitamin D, karena 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. Para ahli menganjurkan asupan vitamin D 400–800 IU (10-15 µg) untuk anak-anak dan remaja didasarkan 10 µg vitamin D diharapkan dapat menjamin konsentrasi 25 (OH) D dalam darah 25 nmol/L atau lebih agar fungsi tubuh dapat berjalan baik (Ardiaria, 2020) (Siyam, 2014).

Vitamin D yang dapat diproduksi di bawah kulit dengan bantuan sinar matahari (ultraviolet) berperan untuk meningkatkan imunitas natural dan menurunkan risiko infeksi saluran pernafasan akut. Mekanisme vitamin D dalam meningkatkan imunitas tubuh dengan cara meningkatkan *innate immunity* dengan menginduksi produksi peptide anti mikroba diantaranya adalah human cathelicidine yang akan menghambat aktivitas bakteri dan Virus Corona . Paparan sinar matahari sangat baik untuk menjaga kecukupan vitamin D. Waktu yang paling baik untuk mendapatkan paparan sinar matahari

tergantung letak wilayah dari garis katulistiwa. Di Indonesia, paparan sinar matahari antara jam 7.30–10.00 WIB selama 5 - 15 menit pada tangan, wajah, lengan yang dilakukan 3 kali seminggu sudah cukup untuk menjaga status vitamin D (Sumarmi, 2020).

Asupan vitamin D yang rendah dari makanan telah dilaporkan mengurangi pertahanan alami dan meningkatkan kemungkinan peradangan saluran napas sehingga suplementasi vitamin dibutuhkan untuk menurunkan peradangan. Salah satu suplementasi vitamin yang dapat digunakan dalam perbaikan fungsi saluran pernafasan adalah vitamin D. Kekurangan vitamin D berhubungan kuat dengan hasil tes fungsi paru yang lebih rendah. Studi prospektif yang menyelidiki hubungan antara vitamin D dan saluran pernafasan menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi serum 25 (OH) D dan fungsi paru-paru, respon jalan napas, dan respons terhadap inhalasi glukokortikoid sehingga disimpulkan bahwa konsentrasi vitamin D berhubungan kuat dengan fungsi paru (Ika, 2017).

Suplementasi vitamin D dengan dosis hingga 100 g/hari aman untuk orang dewasa dan banyak kelompok ahli sekarang menyarankan suplementasi pada orang yang lebih tua, meskipun pada tingkat yang lebih rendah daripada itu. Sebuah studi menyarankan untuk meminum hingga 250 g/hari selama sebulan yang efektif untuk meningkatkan kadar serum 25 (OH) D ke kisaran optimal antara 75 dan 125 nmol/L. Dosis dapat dikurangi menjadi 100 g/hari setelah satu bulan untuk mempertahankan konsentrasi sirkulasi 25 (OH) D. Namun, uji klinis di masa depan mungkin bermanfaat untuk mengevaluasi potensi

rencana dosis vitamin D yang berbeda pada infeksi saluran pernapasan akut, misalnya seminggu sekali, yang dapat lebih mudah untuk diterapkan. Respons serum terhadap dosis yang diberikan sangat bervariasi antara individu-individu karena perbedaan demografis. dan variabel biologis, seperti etnis, usia, durasi pajanan, variasi musiman, indeks massa tubuh, asupan obat tertentu, konsentrasi garis dasar vitamin D, genetika dan jenis suplemen vitamin D (Ali, 2020).

Sebuah studi melaporkan bahwa asupan suplemen vitamin D pada 100-250 g / hari selama 6 minggu meningkatkan konsentrasi serum dasar 25 (OH) D dari 2 menjadi 3 kali lipat masing-masing tanpa efek kesehatan yang merugikan. Sebuah meta-analisis terbaru yang menggabungkan data dari delapan studi observasi melaporkan bahwa subjek dengan konsentrasi vitamin D serum <50 nmol / l (yaitu <20 ng/mL) memiliki 64% peningkatan risiko pneumonia. Beberapa ulasan baru-baru ini menghipotesiskan bahwa kekurangan vitamin D dapat mengganggu fungsi kekebalan, pernapasan, meningkatkan risiko keparahan dan kematian COVID-19 (Ali, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Vitamin C berfungsi sebagai sistem kekebalan, selain itu vitamin C juga dapat menangkal radikal bebas dan mencegah stress oksidatif oleh coronavirus. Kekurangan vitamin C dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan peningkatan risiko pneumonia. Vitamin C juga dianggap sebagai salah satu kemungkinan terapi untuk COVID-19.

Mengonsumsi vitamin C kurang dari atau sama dengan 1 g/hari mengurangi risiko kematian hingga 35% dari flu biasa (Khan, 2020).

Kekurangan vitamin D adalah kondisi umum yang mempengaruhi seseorang terhadap faktor risiko infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) seperti COVID-19. Suplementasi vitamin D telah terbukti memiliki efek perlindungan terhadap infeksi saluran pernapasan. Suplemen vitamin D pada 100-250 g/hari selama 6 minggu meningkatkan konsentrasi serum dasar 25 (OH) D dari 2 menjadi 3 lipat tanpa efek kesehatan (Siyam, 2014) (Ali, 2020). Maka dari itu pada study literature ini, berfokus apakah ada pengaruh vitamin C dan vitamin D terhadap imunitas pasien Covid-19 berdasarkan jurnal penelitian yang sudah diringkas.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis artikel terkait pengaruh vitamin C dan vitamin D terhadap imunitas pasien Covid-19

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketahui pengaruh suplemen vitamin C terhadap imunitas pasien Covid-19
2. Diketahui pengaruh suplemen vitamin D terhadap imunitas pasien Covid-19

1.4 Manfaat

1.4.1 Bagi Institusi Pendidikan

Sebagai sumber acuan atau informasi bagi mahasiswa kesehatan khususnya mahasiswa jurusan gizi dalam mempelajari tentang Studi Literature dan hasil dari Studi Literatur yang dilakukan dapat dijadikan database untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bagi Organisasi Profesi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu Organisasi Profesi dalam mempromosikan Vitamin C dan Vitamin D kepada masyarakat dalam meningkatkan imunitas di masa pandemi Covid-19.

1.4.3 Bagi Peneliti Lain

Memberikan manfaat untuk menambah ilmu pengetahuan dan sebagai referensi dalam penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan Studi Literature.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian penelitian

Nama Peneliti dan Tahun	Judul Penelitian	Variabel Independen	Variabel Dependen	Hasil
Brownstein, (2020)	A Novel Approach to Treating Covid-19 Using Nutritional and Oxidative Therapies	Vitamin C	Pasien Covid-19	Satu dari 107 pasien Covid-19 dirawat di rumah sakit hanya dengan meminum regimen oral Vitamin A, C1.000 mg / jam saat terjaga dalam bentuk asam askorbat , D, dan yodium, dan bukan terapi oksidatif. Semua pulih dengan lancar dan tidak ada yang meninggal.
Thomas, (2021)	Effect of High Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With Sars-Cov-2 Infection	Vitamin C	Pasien Covid-19	Dalam uji klinis acak dari pasien rawat jalan yang didiagnosis dengan infeksi SARS-CoV-2, pengobatan dengan seng glukonat dosis tinggi, asam askorbat (8000 mg), atau kombinasi dari 2 suplemen tidak secara signifikan menurunkan durasi gejala dibandingkan dengan standar perawatan.

Annweiler, (2020)	Vitamin D supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly Covid-19 Patient : The Geria-Covid Quasi Experimental Study	Vitamin D	Pasien Covid-19	Suplementasi Bolus vitamin D 80.000 IU secara teratur dikaitkan dengan COVID-19 yang tidak terlalu parah dan kelangsungan hidup yang lebih baik pada lansia yang lemah.
Ohaegbulam, (2020)	Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series	Vitamin D	Pasien COVID-19	Pasien yang diberikan dosis tinggi suplementasi vitamin D kolekalsiferol 1000 IU per hari (dosis standar) atau ergocalciferol 50.000 IU setiap hari selama 5 hari (dosis tinggi) sebagai bagian dari suplementasi akhirnya didapat jangka waktu tinggal yang lebih pendek, sedangkan mereka yang menerima dosis vitamin D standar tidak. Oleh karena itu, mempertahankan level ini pada pasien yang didiagnosis dengan COVID-19 mungkin merupakan strategi efektif untuk menurunkan risiko potensial infeksi bakteri sekunder

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Vitamin C

2.1.1 Pengertian Vitamin C

Vitamin C adalah zat organik yang dibutuhkan oleh tubuh manusia dalam jumlah kecil, untuk memelihara fungsi metabolisme. Vitamin ini sangat diperlukan oleh manusia. Vitamin C tidak dapat disintesis di dalam tubuh manusia, sehingga diperlukan vitamin C dari luar tubuh. Vitamin C sering terdapat bersama dengan zat-zat atau vitamin-vitamin lainnya di dalam makanan. Bahan makanan yang mengandung vitamin C paling utama adalah buah-buahan dan sayuran (Hasanah, 2018) .

Vitamin C merupakan vitamin yang larut dalam air, memiliki peranan penting dalam perbaikan jaringan tubuh dan proses metabolisme tubuh melalui reaksi oksidasi dan reduksi. Vitamin C juga berperan sebagai antioksidan, mempercepat penyembuhan luka, proses hidroksilasi hormon korteks adrenal, pembentukan kolagen dan menurunkan kadar kolesterol di dalam darah. Vitamin C berperan sebagai antioksidan yang kuat yang dapat melindungi sel dari agen-agen penyebab kanker dan secara khusus mampu meningkatkan daya serap tubuh atas kalsium (mineral untuk pertumbuhan gigi dan tulang) serta zat besi dari bahan makanan lain (Hasanah, 2018) .

Fungsi utama vitamin C adalah untuk pembentukan protein kolagen melalui proses hidroksilasi. Sementara itu, fungsi lain adalah pada metaloenzim untuk pembentukan norepinephrine, karnitine, elastine dan nukleosida. Vitamin ini juga berfungsi sebagai agen pereduksi sehingga dapat meningkatkan absorpsi Fe non heme dan pereduksi komponen metal untuk aktifitas katalitik enzim terkait serta menghambat pembentukan nitrosamin. Defisiensi vitamin C dapat mengakibatkan terjadinya scurvy, perdarahan gusi, serta yang umum terjadi di masyarakat rasa letih, lelah dan melemahnya daya tahan tubuh terhadap infeksi (Beazley, 2013).

Beberapa tanda kekurangan vitamin C di dalam tubuh adalah : gusi mudah berdarah dan meradang, luka lambat sembuh, mengalami infeksi berulang, mengalami mimisan (epistaksis) berulang, nyeri atau pembengkakan pada sendi dan Anemia. Vitamin C seseorang sangat tergantung dari usia, jenis kelamin, asupan vitamin C harian, kemampuan absorpsi dan ekskresi, serta adanya penyakit tertentu. Kebutuhan Vitamin C setiap hari untuk manusia tergantung pada umur yaitu 30 mg untuk bayi yang berumur <1 tahun, 35 mg untuk bayi berumur 1-3 tahun, 50 mg untuk anak-anak berumur 4-6 tahun, 60 mg untuk anak-anak berumur 7-12 tahun, 75 mg untuk remaja umur 16-18 tahun, 75 mg untuk dewasa perempuan >19 tahun, 90 mg untuk dewasa laki-laki >19 tahun, 100 mg untuk wanita hamil dan 150 mg untuk wanita menyusui (Hasanah, 2018).

2.1.2 Peran Vitamin C dalam Sistem Kekebalan Tubuh

Pada terapi COVID-19 sering dihubungkan dengan pemberian nutrisi berupa vitamin C. Asam askorbat (AA) juga dikenal sebagai vitamin C, mendukung fungsi penghalang epitel terhadap patogen dan mempromosikan aktivitas pemulungan oksidan kulit, sehingga berpotensi melindungi terhadap stres oksidatif lingkungan. Vitamin C terakumulasi dalam sel fagosit, seperti neutrophil dan dapat meningkatkan kemotaksis, fagositosis, generasi spesies oksigen reaktif dan akhirnya membunuh mikroba. Inilah mengapa pemberian vitamin C menjadi penting dalam kasus Covid-19. Vitamin C juga dapat membuang radikal bebas kuat dalam plasma, melindungi sel terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS (*reactive oxygen species*) (Makmun, 2020)

2.2 Vitamin D

2.2.1 Pengertian Vitamin D

Vitamin D dikenal sebagai prohormon. Dua bentuk utama vitamin D adalah vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan vitamin D3 (*cholecalciferol*). Vitamin D3 adalah disintesis di kulit manusia dan dikonsumsi melalui asupan makanan hewani, terutama minyak ikan, sedangkan vitamin D2 yang berasal dari sumber nabati, tidak sebagian besar buatan manusia dan ditambahkan ke makanan. Vitamin Bentuk D2 dan D3 hanya berbeda dalam struktur rantai sampingnya. Perbedaan tersebut

tidak mempengaruhi metabolisme (aktivasi) dan kedua bentuk tersebut memiliki fungsi prohormon (Gil, 2018).

Vitamin yang dapat digunakan sebagai pengobatan, peningkat daya imunitas tubuh dan pencegahan penyakit infeksi adalah Vitamin D. Selain dapat berfungsi sebagai antivirus juga dapat berperan sebagai antimicrobial (antibakteri) dalam tubuh. Bentuk aktif vitamin D penting untuk memengaruhi sel imun dan dibutuhkan tubuh untuk memproduksi interleukin mediator yang dibutuhkan tubuh dalam melawan virus. Vitamin D mempunyai fungsi penting dalam menghambat pelepasan pro-inflamatori yang berlebihan, seperti TNF- α , INF- γ , dan IL-12 yang menjadi pemicu disfungsi endotel sehingga menyebabkan kebocoran plasma (Siyam, 2014).

Para ahli menganjurkan asupan vitamin D 400–800 IU (10-15 μ g) untuk anak-anak dan remaja didasarkan 10 μ g vitamin D diharapkan dapat menjamin konsentrasi 25(OH)D dalam darah 25 nmol/L atau lebih agar fungsi tubuh dapat berjalan baik. Asupan vitamin D menjadi penting karena walaupun intake vitamin D juga dapat dihasilkan dari penyinaran matahari pada kulit, tapi sintesisnya di kulit tergantung dari faktor personal (pigmentasi, jaringan cutaneus, usia, dll.), pemakaian tabir surya, jenis pakaian penutup badan dan intensitas paparan sinar matahari. Jadi konsumsi vitamin D <10 mg/hari dapat menyebabkan kadar vitamin D di dalam tubuh rendah, sehingga sel-sel imunitas tidak berfungsi baik (Siyam, 2014).

Peran vitamin D dalam proses biologis juga cukup penting, walau tidak dibutuhkan dalam jumlah banyak. Status vitamin D yang rendah akan mengganggu respon selular tubuh sehingga dapat menyebabkan peningkatan resiko timbulnya penyakit. Pada usia lanjut hampir 80% digolongkan defisiensi vitamin D. Hal ini berdampak pada berbagai macam penyakit yang ditimbulkan seperti Osteomalacia, Osteoporosis, Penyakit Kardiovaskular, Diabetes Tipe 2, infeksi saluran nafas bagian atas, dan peningkatan patah tulang. Resiko defisiensi vitamin D pada usia lanjut lebih besar dibandingkan dengan kelompok usia lainnya terutama dikarenakan semakin menurunnya aktivitas fisik dan pola makan yang berkurang (Suryadinata & Lorensia, 2020).

Penurunan aktivitas fisik pada usia lanjut semakin meningkat, bila disertai dengan obesitas. Hal ini dikarenakan pada obesitas terjadi penurunan bioavailabilitas vitamin D dan peningkatan jaringan adiposit. Peningkatan pengetahuan terhadap pentingnya beraktivitas fisik dan makan makanan yang mengandung vitamin D akan mempengaruhi jumlah usia lanjut yang mengalami defisiensi vitamin D. Pengetahuan yang kurang tentang pentingnya vitamin D dalam tubuh akan berbanding lurus dengan sikap yang dilakukan oleh usia lanjut. Pemilihan jenis makanan dan pola asupan yang mengandung vitamin D juga dapat dipengaruhi oleh pengetahuan usia lanjut tentang vitamin D (Suryadinata & Lorensia, 2020).

2.2.2 Peran Vitamin D dalam Sistem Kekebalan Tubuh

Kadar vitamin D yang cukup dalam tubuh dapat dicapai dengan konsumsi vitamin D yang cukup dan paparan sinar matahari. Faktor risiko defisiensi vitamin D adalah usia, merokok, obesitas, dan kronis penyakit seperti diabetes dan hipertensi. Tingkat 25-hidroksivitamin D berkorelasi terbalik dengan infeksi saluran pernapasan akut, seperti yang dilaporkan dalam Survei Kesehatan dan Gizi Nasional (NHANES) 2001–2006. Konsentrasi yang cukup dari 25-hidroksivitamin D dikaitkan dengan penurunan risiko infeksi saluran pernapasan akut pada orang dewasa. Selain itu cukuplah kadar 25-hidroksivitamin D dalam serum berkorelasi terbalik dengan risiko infeksi saluran pernapasan virus pada anak-anak. Oleh karena itu, tidak ada pasien dengan kadar vitamin D yang memadai. Hal ini menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D mungkin merupakan faktor risiko infeksi virus (Bae, 2020).

Vitamin D mengurangi risiko infeksi virus. Vitamin D ini meningkatkan penghalang fisik tubuh dengan mengatur produksi protein untuk *tight junction*, *adherens junction* dan *gap junction* yang dapat diganggu oleh infeksi oleh mikroorganisme, termasuk virus. Selain itu, sel epitel paru mengekspresikan 1 α -hidroksilase yang mengubah 25-hidroksivitamin D₃ menjadi 1,25-dihidroksivitamin D₃, zat aktif bentuk vitamin D. Vitamin D aktif meningkatkan ekspresi gen yang diatur vitamin D sebagai cathelicidin dan CD14 koreseptor

seperti dalam sel epitel trakeobronkial manusia. RNA untai ganda yang dihasilkan oleh sebagian besar virus dapat meningkatkan ekspresi 1α -hidroksilase, menyebabkan peningkatan produksi vitamin D aktif dan ekspresi cathelicidin pada manusia sel epitel trakeobronkial. Oleh karena itu, vitamin D yang cukup dapat mencegah invasi virus korona dengan meningkatkan penghalang fisik dan meningkatkan produksi peptida antimikroba di epitel paru (Bae, 2020).

2.3 Imunitas

2.3.1 Pengertian Imunitas

Imunitas adalah cara tubuh manusia dalam melawan dan membunuh benda asing seperti bakteri, virus dan organ transplantasi lainnya apabila ditransplantasikan ke dalam tubuh maka tubuh menganggap benda asing tersebut bukan dari dalam jaringan tubuh sehingga tubuh akan menolaknya. Virus Corona juga seperti virus pada umumnya yang hanya menyerang jika imunitas tubuh lemah (Amalia, 2020).

Kekebalan tubuh dapat mudah ditingkatkan dengan melakukan latihan fisik/olahraga juga istirahat dan tidur cukup. Tubuh mudah terinfeksi organisme patogen apabila kekebalan tubuh menurun. Komponen kekebalan utama tubuh pada sirkulasi darah adalah leukosit. Leukosit dapat ditingkatkan dengan cara yang mudah, misalnya melakukan latihan fisik ringan, seperti olahraga aerobik

selama 30 menit lima kali seminggu, sehingga mampu mengaktifkan kerja leukosit. Olahraga atau latihan fisik yang disarankan adalah olahraga yang cukup dan tidak berlebihan. Olahraga yang berlebihan, akan berakibat negatif karena menyebabkan imun menjadi tertekan atau terjadi penurunan fungsi imun (Sukendra, 2015).

Respons imun dikategorikan menjadi respons imun innate (alami/nonspesifik) dan respons imun adaptif (spesifik) :

a. Respons Imun Innate (alami/nonspesifik)

Respons imun non spesifik umumnya merupakan imunitas bawaan (innate immunity) dalam arti bahwa respon terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar dengan zat tersebut (Puspitaningrum, 2017).

Respons imun non-spesifik atau respons imun alami sudah ada sejak lahir dan merupakan komponen normal yang selalu ditemukan pada tubuh sehat. Respons ini meliputi: pertahanan fisik/mechanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, dan pertahanan selular. Dinamakan non-spesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroba tertentu, telah ada, dan siap berfungsi sejak lahir. Respons ini merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan mikroba dan dapat memberikan respons langsung, siap mencegah mikroba masuk tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Jumlahnya dapat ditingkatkan oleh infeksi,

misal sel leukosit meningkat selama fase akut penyakit (Sudiono, 2014).

b. Respons Imun Adaptif (spesifik)

Sedangkan respon imun spesifik umumnya merupakan respon imun didapat (acquired) yang timbul terhadap antigen tertentu. Respons imun adaptif dimediasi oleh sel limfosit. Terjadi dengan cara aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi bermacam-macam sel limfosit melalui AMI (*antibody mediated immune response*) atau CMI (*cellmediated immune response*), menghasilkan pemusnahan patogen penyerang (Sudiono, 2014).

Begitu infeksi disembuhkan, sebagian besar antigen spesifik limfosit mengalami apoptosis, sementara sebagian kecil sel limfosit berdiferensiasi menjadi sel limfosit-memori yang berumur panjang dan tetap berada dalam sirkulasi darah untuk 10 tahunan sesudah paparan pertama oleh patogen tertentu. Bila terjadi paparan antigen yang sama untuk kedua kalinya, antigen akan dapat dimusnahkan dengan sangat cepat (hitungan jam) dan efisien oleh sel memori dan individu dikatakan mengalami imun atau kekebalan spesifik terhadap patogen itu. Namun, bahan patogen mampu mengadakan berbagai strategi (seperti mutasi atau menurunkan sifat imunogenik antigen) untuk mengalahkan pertahanan tubuh sehingga terjadi peperangan konstan antara penyerang dan hospes (Sudiono, 2014).

2.4 Corona Virus Disease

2.4.1 Pengertian

Coronavirus (CoV) adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Ada setidaknya dua jenis Coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Coronavirus Disease (COVID-19) adalah virus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia (Isbaniah, 2020).

Virus Corona adalah bagian dari keluarga virus yang menyebabkan penyakit pada hewan ataupun juga pada manusia. CoronaVirus adalah kumpulan virus yang bisa menginfeksi sistem pernapasan. Pada banyak kasus virus ini hanya menyebabkan infeksi pernapasan ringan, seperti flu. Namun, virus ini juga bisa menyebabkan infeksi pernapasan berat, seperti infeksi paru-paru (pneumonia) (Asnawati et al., 2020).

Virus Corona atau *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV2) adalah virus yang menyerang sistem pernapasan. Penyakit karena infeksi virus ini disebut COVID-19. Virus Corona bisa menyebabkan gangguan ringan pada sistem pernapasan, infeksi paru-paru yang berat, hingga kematian. Walaupun lebih banyak menyerang lansia, virus ini sebenarnya bisa menyerang siapa saja, mulai dari bayi, anak-anak, hingga orang dewasa, termasuk

ibu hamil dan ibu menyusui. Infeksi virus Corona disebut COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) dan pertama kali ditemukan di kota Wuhan, China pada akhir Desember 2019. Virus ini menular dengan sangat cepat dan telah menyebar ke hampir semua negara, termasuk Indonesia, hanya dalam waktu beberapa bulan (Asnawati et al., 2020).

2.4.2 Faktor Resiko

Penyebab tingginya angka kematian COVID-19 di Indonesia diakibatkan oleh beberapa faktor, yaitu faktor individu dan faktor dari luar individu. Faktor individu meliputi usia, secara biologis penduduk lansia akan mengalami proses penuaan yang ditandai dengan menurunnya daya tahan fisik. Hal ini dapat menyebabkan tubuh lebih rentan terhadap penyakit tertentu. Tidak hanya lansia yang termasuk dalam kelompok rentan terkena infeksi berat Coronavirus ini karena dalam data di laman ini menyatakan kelompok umur 40-49 tahun menyumbang angka kematian sebanyak 12,5% dan umur di bawah 40 tahun sebanyak 6,25%. Riwayat penyakit menjadi salah satu faktor yang menyebabkan kematian. Penyakit bawaan yang dapat membahayakan apabila terjangkit Coronavirus ini seperti diabetes, ini merupakan salah satu penyakit kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (Ilpaj & Nurwati, 2020).

World Health Organization juga mencantumkan penyakit asma, bersama dengan diabetes serta penyakit jantung sebagai kondisi yang membuat seseorang lebih rentan menjadi sakit parah akibat

coronavirus; kardiovaskular, yaitu penyakit yang menyangkut jantung dan pembuluh-pembuluh darah. Terdapat beberapa penyakit yang termasuk kelompok penyakit kardiovaskuler (jantung dan pembuluh darah) seperti, Hipertensi, Penyakit Jantung Koroner, Penyakit Jantung, Gagal Jantung, Penyakit Jantung Katup, Penyakit Pembuluh Darah Perifer, Penyakit Jantung Bawaan, Kardiomiopati dan sebagainya. Infeksi Coronavirus menyerang pernapasan yaitu paru-paru lalu merusak jantung, maka seseorang yang memiliki penyakit Kardiovaskuler dan Hipertensi lebih beresiko terinfeksi dan mengalami kefatalan akibat Virus Corona (Ilpaj & Nurwati, 2020).

2.4.3 Cara Penularan

Virus corona jenis baru SARSCoV2 masih terus diteliti untuk mengetahui karakteristik virus ini dan bagaimana penularan serta penyebarannya. Namun, WHO menjadikan penularan MERS dan SARS sebagai acuan karena penyebabnya berasal dari kelompok virus yang sama, yaitu Coronavirus. Penularan Virus Corona bisa terjadi melalui berbagai hal berikut: Droplets atau tetesan cairan yang berasal dari batuk dan bersin, kontak pribadi seperti menyentuh dan berjabat tangan, menyentuh benda atau permukaan dengan virus di atasnya, kemudian menyentuh mulut, hidung atau mata sebelum mencuci tangan dan kontaminasi tinja (jarang terjadi). Sebuah studi terbaru menunjukkan potensi penularannya melalui udara (Medika, 2020).

Cara penularan COVID-19 ialah melalui kontak dengan droplet saluran napas penderita. Droplet merupakan partikel kecil dari mulut penderita yang mengandung kuman penyakit, yang dihasilkan pada saat batuk, bersin atau berbicara. Droplet dapat melewati sampai jarak tertentu (biasanya 1 meter). Droplet bisa menempel di pakaian atau benda di sekitar penderita pada saat batuk atau bersin. Namun, partikel droplet cukup besar sehingga tidak akan bertahan atau mengendap di udara dalam waktu yang lama. Oleh karena itu, orang yang sedang sakit diwajibkan untuk menggunakan masker untuk mencegah penyebaran droplet (Kemenkes, 2020). Sampai dengan saat ini belum tersedia rekomendasi tata laksana khusus pasien COVID-19, termasuk antivirus atau vaksin. Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi simptomatik dan oksigen (Krisnawati et al., 2020).

2.4.4 Manifestasi Klinik

Tanda dan gejala umum seseorang terinfeksi Covid-19 yaitu mengalami gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, sesak napas, dan batuk. Masa inkubasi rata-rata dari virus ini adalah 5-6 hari dengan masa inkubasi paling lama 14 hari. Pada pasien yang sudah mengalami keparahan Covid-19 bisa menyebabkan pasien mengalami Pneumonia, Gagal Ginjal, Sindrom Pernapasan Akut dan bahkan menyebabkan kematian. Tanda dan gejala klinis yang dilaporkan pada sebagian besar kasus adalah kondisi demam, dengan beberapa kasus mengalami kesulitan dalam bernapas, dan pemeriksaan rontgen thorax

menunjukkan hasil tampak infiltrat Pneumonia yang luas di kedua lapang paru (Sugiyarto, 2020).

Beberapa pasien mengalami gejala mirip pilek dan mengalami nyeri pada tenggorokan dan diare. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala dan merasa sehat. Sebagian dapat pulih dengan sendirinya, sedangkan sebagian lainnya mengalami perburukan kondisi sehingga mengalami kesulitan bernapas dan perlu dirawat di rumah sakit (Sari, 2020).

2.4.5 Cara Pencegahan

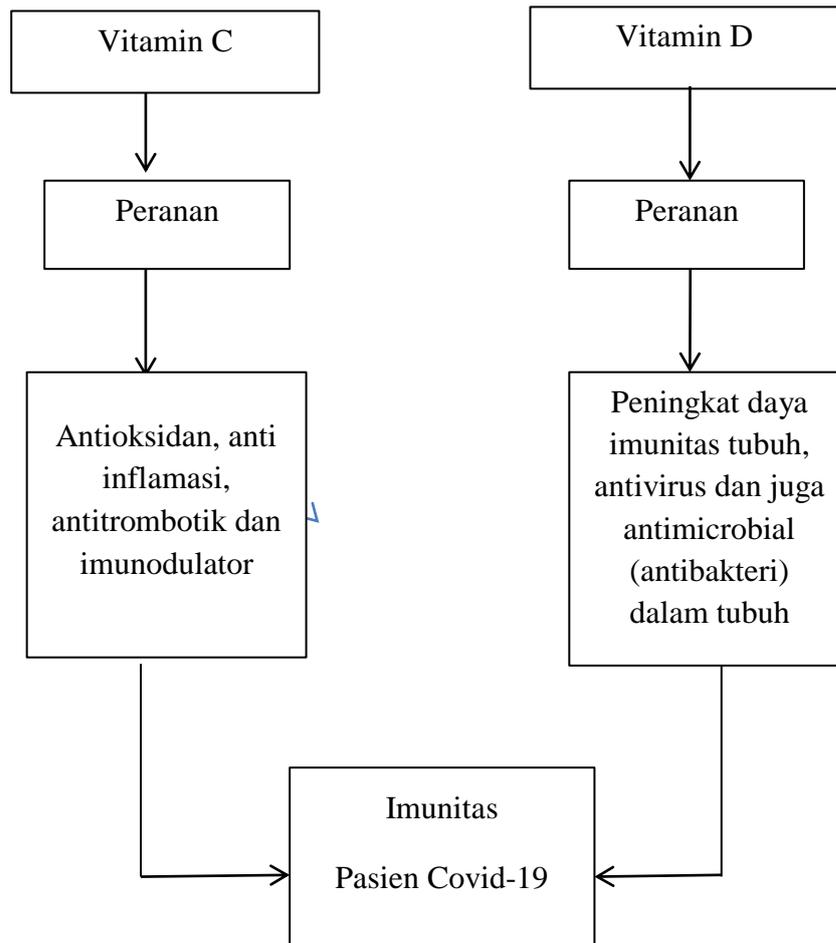
Salah satunya mencegah penyakit yang disebabkan Virus Corona adalah dengan cara meningkatkan sistem imun atau daya tahan tubuh. Cara yang bisa dilakukan untuk meningkatkan imunitas tubuh dengan melakukan pola hidup sehat seperti lebih banyak mengonsumsi sayur dan buah, karena seseorang tidak mudah sakit jika lebih banyak mengonsumsi 2 jenis makanan tersebut. Cukup waktu istirahat bisa memelihara daya tahan tubuh, karena apabila kurang waktu istirahat dapat menurunkan sistem imunitas tubuh seseorang. Kekebalan tubuh bersifat dinamis, dapat naik turun. Usia, nutrisi, vitamin, mineral, hormon, olahraga dan emosi mempengaruhi imunitas tubuh. Kuatnya antibodi menandakan seseorang tersebut semakin dewasa. Tetapi, dengan bertambahnya usia bisa juga antibodi melemah. Melakukan pola hidup sehat dapat menjaga dan memperbaiki sistem imun tubuh.

Hal ini berarti sehat dengan mengonsumsi makanan bernutrisi dan berolahraga (Amalia, 2020).

Rekomendasi WHO dalam menghadapi wabah Covid-19 adalah melakukan proteksi dasar, yang terdiri dari cuci tangan secara rutin dengan alkohol atau sabun dan air, menjaga jarak dengan seseorang yang memiliki gejala batuk atau bersin, melakukan etika batuk atau bersin, dan berobat ketika memiliki keluhan yang sesuai kategori suspek. Rekomendasi jarak yang harus dijaga adalah satu meter. Pasien rawat inap dengan kecurigaan Covid-19 juga harus diberi jarak minimal satu meter dari pasien lainnya, diberikan masker bedah, diajarkan etika batuk/bersin, dan diajarkan cuci tangan. Mencuci tangan pakai sabun adalah salah satu upaya pencegahan melalui tindakan sanitasi dengan membersihkan tangan dan jari jemari menggunakan air dan sabun. Tangan manusia seringkali menjadi agen yang membawa kuman dan menyebabkan pathogen berpindah dari satu orang atau dari alam ke orang lain melalui kontak langsung atau tidak langsung (Listina, 2020).

2.5 Kerangka Teori

Bagan 2.1 Kerangka teori



Sumber : Modifikasi dari Dwi, W (2017)

BAB III

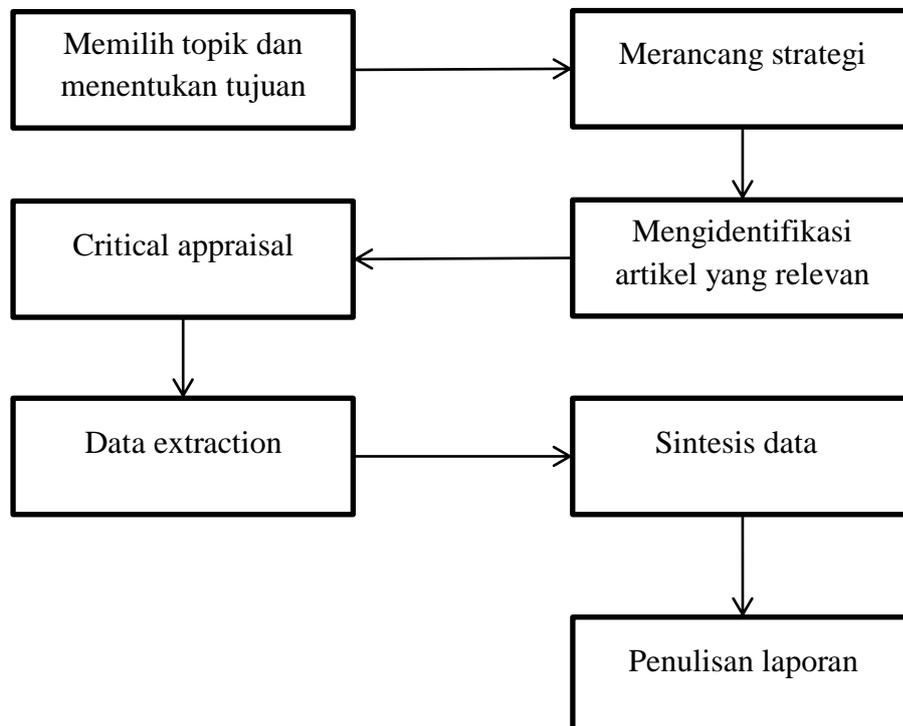
METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan literature review. Literature review adalah cara yang dipakai untuk mengumpulkan data atau sumber yang berhubungan pada sebuah topik tertentu yang bisa didapat dari berbagai sumber seperti artikel yang telah dipublikasi pada jurnal.

3.2 Langkah-langkah studi literatur

Bagan 3.1 Langkah-langkah studi literatur



3.3 Strategi Pencarian dan Identifikasi Database

Penelusuran artikel dengan *Google Scholar*, *Pubmed* dan *Science Direct* menggunakan kata kunci: Supplement, vitamin C, vitamin D, Imunitas dan Covid-19. Artikel atau jurnal yang sesuai diambil untuk selanjutnya dianalisis. Literature review ini menggunakan literature terbitan tahun 2019-2021 yang dapat diakses *full text* dalam format pdf. Kriteria inklusi jurnal yang direview ini adalah artikel jurnal penelitian berbahasa Indonesia dan berbahasa Inggris dengan subyek pasien Covid-19. Berikut kriteria inklusi dan eksklusi dari artikel penelitian yang akan direview.

a. Kriteria Inklusi

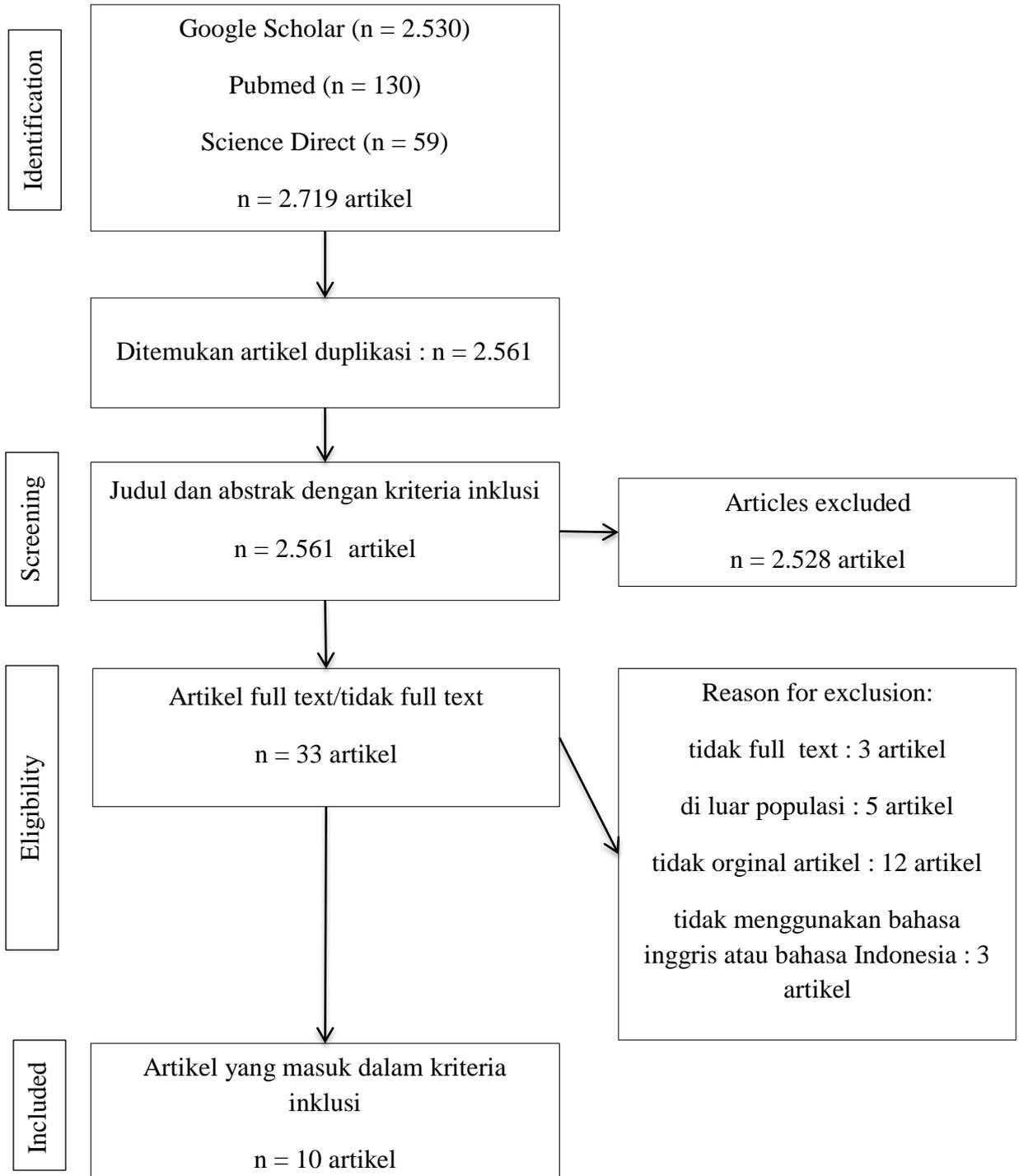
1. Populasi : Pasien Covid-19
2. Jangka Waktu : 2 tahun (2019-2021)
3. Bahasa : Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris
4. Jenis Jurnal : Original artikel penelitian (tersedia full text)
5. Tema : *Supplement*, Vitamin C, Vitamin D, *Immunity*, Covid-19

b. Kriteria Eksklusi

1. Populasi : Pasien Kanker, Diabetes, Asma
2. Jangka Waktu : Kurang dari 2019-2021
3. Bahasa : Bahasa Turki, Bahasa Jerman, Bahasa Thailand
4. Jenis Artikel : Tidak open access/full text, hanya abstract dan title saja
5. Tema : Vitamin A, Vitamin B1, Vitamin B12

PRISMA SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Bagan 3.2 Diagram PRISMA



Sumber : *Journal How Will DSM-5 Affect Autism Diagnosis? A Systematic Literature Review and Meta-analysis*

3.4 Data Extraction

Dengan menggunakan diagram PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis*), diperoleh sebanyak 2.719 artikel dari berbagai sumber database, yang mana terdiri dari *Google Scholar* 2.530 artikel, *Pubmed* 130 artikel dan *Science Direct* 59 artikel. Setelah digabung terdapat 158 artikel penelitian yang sama, dengan demikian total artikel penelitian ialah 2.561 artikel. Lalu artikel yang disesuaikan dengan judul dan abstrak hanya 33 artikel saja, artikel yang tidak full text sebanyak 3 artikel, artikel yang diluar populasi sebanyak 5 artikel, artikel tidak menggunakan original artikel sebanyak 12 artikel dan artikel yang tidak menggunakan Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris sebanyak 3 artikel. Total akhir terdapat 10 artikel yang memenuhi kriteria study literature.

3.5 Sintesis Data

Literatur Review ini disintesis menggunakan metode naratif dengan mengelompokkan data-data yang sejenis sesuai dengan hasil yang diukur untuk menjawab tujuan jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasan meliputi nama peneliti, tahun terbit, judul penelitian, metode dan ringkasan hasil/temuan. Berdasarkan hasil penelusuran di *Google Scholar*, *Pubmed* dan *Science Direct* dengan kata kunci *supplement*, vitamin C, vitamin D, *immunity* dan *Covid-19* peneliti menemukan 10 jurnal yang sesuai dengan kata kunci. Jurnal yang ditemukan sesuai kata kunci tersebut kemudian dilakukan review.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Alur Penelitian

Penelitian menggunakan metode literature review dengan cara mengelompokkan jurnal/artikel yang sejenis sesuai dengan data dari jurnal yang terkait dengan rumusan masalah pada penelitian. Data yang diperoleh dari berbagai macam database dikumpulkan dalam satu dokumen yang digunakan untuk menjawab permasalahan yang sudah dirumuskan.

Dengan menggunakan diagram PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis*), diperoleh sebanyak 2.719 artikel dari berbagai sumber database, yang mana terdiri dari *Google Scholar* 2.530 artikel, *Pubmed* 130 artikel dan *Science Direct* 59 artikel. Setelah digabung terdapat 158 artikel penelitian yang sama, dengan demikian total artikel penelitian ialah 2.561 artikel. Lalu artikel yang disesuaikan dengan judul dan abstrak hanya 33 artikel saja, artikel yang tidak *full text* sebanyak 3 artikel, artikel yang diluar populasi sebanyak 5 artikel, artikel tidak menggunakan original artikel sebanyak 12 artikel dan artikel yang tidak menggunakan Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris sebanyak 3 artikel. Total akhir terdapat 10 artikel yang memenuhi kriteria study literature.

Hasil penelitian ditampilkan dalam bentuk tabel dengan membandingkan jurnal yang telah memenuhi kriteria inklusi pada study literature ini, dengan menjelaskan hasil pada jurnal tersebut.

4.2 Hasil

4.2.1 Karakteristik Studi

Sepuluh studi diringkas berdasarkan penulis/ tahun studi/ negara/ desain studi, durasi intervensi, target sasaran, tujuan intervensi, hasil yang dinilai/ signifikansi statistic dari hasil dan efektivitas intervensi (tabel 4.1)

Tabel 4.1 Ringkasan Intervensi Pengaruh Supplement Vitamin C Terhadap Imunitas Pasien Covid-19

No	Penulis, Tahun, Negara	Desain Studi	Durasi/ Frekuensi Intervensi	Target Sasaran	Tujuan Intervensi	Hasil	Efektif (Y/T)
1	Brownstein, 2020, Michigan,	Studi Observasi	Suplementasi vitamin C oral dosis 1000 mg/jam selama 4 hari	n = 107 pasien Covid-19	Mengetahui apakah penanganan pasien yang didiagnosis Covid-19 dengan pendekatan nutrisi dan oksidatif dapat membantu mengurangi gejala dari pasien Covid-19	Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa ada perbaikan gejala setelah dilakukan intervensi. Semua pasien dinyatakan sembuh tanpa sequelae dan tidak ada yang meninggal	(Y)

2.	Hamidi, 2020, Iran	Clinical Trial Phase-1	Suplementasi vitamin C 1500 mg/kg	n = 5 pasien Covid-19	Mengetahui apakah penerapan vitamin C dapat membantu pengobatan pasien Covid-19	Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa pasien Covid-19 dengan gejala demam yang dialami pada hari ke 4 demam pada pasien menurun, kesadaran pasien meningkat, terapi oksigen sudah dihentikan dan pasien keluar dari ICU	(Y)
3.	Capone, 2020, Brooklyn	Retrospective	-	n = 102 pasien Covid-19	Mengetahui apakah apakah ada hubungan dampak vitamin C ditambah seng terhadap kelangsungan hidup pasien Covid-19	Hasil penelitiannya menunjukkan vitamin C ditambah seng tidak berdampak pada kelangsungan hidup pasien Covid-19 (p = 0,31)	(T)

4	Krishnan, 2020, USA	Studi Observasi	-	n = 152 pasien Covid-19	Mengetahui Komorbiditas klinis, karakteristik, dan hasil ventilasi mekanis dengan pengobatan vitamin C pada pasien Covid-19	Hasil penelitian menunjukkan ada penurunan resiko kematian pasien Covid-19 yang diobati dengan vitamin C (p = 0,0066)	(Y)
5.	Thomas, 2021, Ohio Florida	RCT	Suplementasi vitamin C dengan dosis 8000 mg dikonsumsi 2-3 kali sehari selama 10 hari	n = 214 pasien Covid-19	Mengetahui apakah asam askorbat dosis tinggi dapat mengurangi keparahan atau durasi gejala dibandingkan dengan perawatan biasa di antara pasien rawat jalan dengan infeksi Sars-Cov-2	Tidak ada perbedaan yang signifikan di antara kelompok perlakuan (p= 0,45)	(T)

Berdasarkan tabel 4.1 bahwa, penelusuran artikel yang didapatkan dari Database *Google Scholar*, *Pubmed* dan *Science Direct* dari 10 artikel yang di analisis 5 artikel merupakan artikel vitamin C yang mana 3 artikel menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C dapat mengurangi gejala dan resiko kematian dari Covid-19 , sedangkan 2 artikel lainnya menunjukkan bahwa vitamin C tidak berkolerasi secara signifikan menurunkan durasi gejala dari Covid-19. Tidak ada penelitian yang ditemukan melaporkan penggunaan vitamin C untuk pencegahan Covid-19

Tabel 4.2 Ringkasan Pengaruh Intervensi Supplement Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Covid-19

No	Penulis, Tahun, Negara	Desain Studi	Dosis, Lama Intervensi	Target Sasaran	Tujuan Intervensi	Hasil	Efektif (Y/T)
1.	Ohaegbulam, 2020, Amerika	Studi Observasi	a. Dosis standar vitamin D3 sebanyak 1000 IU/hari selama 14 hari b. Dosis tinggi vitamin D sebanyak 50.000 IU/hari selama 5 hari	n = 4 pasien Covid-19	Mengetahui kegunaan terapi Vitamin D pada kasus Covid-19	Pasien yang diberikan dosis tinggi suplementasi vitamin D kolekalsiferol 1000 IU per hari (dosis standar) atau ergocalciferol 50.000 IU setiap hari selama 5 hari (dosis tinggi) sebagai bagian dari suplementasi akhirnya didapat jangka waktu tinggal yang lebih pendek, sedangkan mereka yang menerima dosis vitamin D standar tidak. Oleh karena itu, mempertahankan	(Y)

						level ini pada pasien yang didiagnosis dengan Covid-19 mungkin merupakan strategi efektif untuk menurunkan risiko potensial infeksi bakteri sekunder	
2.	Tan, 2020, Singapura	Studi Observasi	Vitamin D3 sebanyak 1000 IU selama 14 hari	n = 43 pasien Covid-19	Mengetahui hasil klinis dari pasien Covid-19 lansia yang menerima vitamin D dan dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima Vitamin D	Hasil menunjukkan perbedaan yang signifikan antara pasien yang diberi dosis harian vitamin d3 dengan kelompok kontrol (p = 0,006)	(Y)
3.	G. Annweiler, 2020, Perancis	Kuasi Eksperimen	Dosis vitamin D3 80.000 selama 14 hari	n = 77 pasien Covid-19	Mengetahui apakah suplementasi vitamin D bolus diminum secara teratur selama	Ada hubungan antara vitamin D dan Covid-19 (p = 0,02)	(Y)

					setahun sebelumnya atau setelah di diagnosis Covid-19 efektif dalam meningkatkan kelangsungan hidup di antara pasien lanjut usia yang di rawat di rumah sakit		
4.	Giannini, 2021, Swiss	Studi Retrospektif	Dosis vitamin D3 200.000 IU setiap hari selama 2 hari berturut-turut (total 400.000 IU)	n = 91 pasien Covid-19	Mengetahui hasil klinis pasien yang menerima bolus Cholecalciferol dosis tinggi di Rumah Sakit	Tidak ada hubungan antara vitamin D dan hasil klinis pasien Covid-19 dengan penyakit penyerta (p = 0,20)	(T)
5.	Murai, 2021, Brazi	RCT	Vitamin D3 sebanyak 200.000 IU dalam 10 mL larutan minyak kacang tanah selama 4-10 hari	n = 237 pasien Covid-19	Mengetahui pengaruh Vitamin D3 dosis tinggi terhadap lama tinggal di Rumah Sakit pada pasien dengan Covid-19	Tidak ada perbedaan antara lama tinggal pasien yang diberi dosis tinggi vitamin D3 dengan kelompok placebo (p= 0,59)	(T)

Berdasarkan tabel 4.2 bahwa, penelusuran artikel yang didapatkan dari Database *Google Scholar*, *Pubmed* dan *Science Direct* dari 10 artikel yang di analisis 5 artikel merupakan artikel vitamin D yang mana 3 artikel menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat mengurangi gejala klinis, jangka waktu tinggal lebih pendek serta mengurangi kematian akibat Covid-19, sedangkan 2 artikel lainnya menunjukkan bahwa vitamin D tidak berkolerasi secara signifikan menurunkan durasi gejala dari Covid-19.

4.2.1 Negara dan Jenis Penelitian

Dari sepuluh studi yang di review, lima negara berada di Amerika Serikat, dua negara di Eropa, satu negara di Asia Tenggara, satu Negara di Timur Tengah dan satu negara di Amerika Selatan. Empat dari studi yang direview menggunakan studi observasi, satu studi menggunakan kuasi eksperimental, dua studi menggunakan RCT, satu studi menggunakan clinical trial phase-1 dan dua studi menggunakan desain studi retrospektif.

4.2.2 Target Sasaran

Dari sepuluh studi yang direview, delapan studi melakukan intervensi di rumah sakit, satu melakukan intervensi rawat jalan dan satu lagi melakukan intervensi melalui situs Ohio dan Florida untuk mengetahui kasus pengobatan pasien Covid-19 dengan suplemen vitamin C dan Vitamin D dalam meningkatkan imunitas.

4.2.3 Durasi Intervensi

Durasi intervensi bervariasi untuk vitamin C dosis 1000 mg/jam selama 4 hari, vitamin C 1500 mg/kg, vitamin C dengan dosis 8000 mg dikonsumsi 2-3 kali sehari selama 10 hari dan dua studi tidak menyebutkan berapa dosis vitamin C untuk pasien Covid-19. Sedangkan untuk vitamin D, dosis standar vitamin D3 1000 IU/hari selama 14 hari, dosis tinggi vitamin D 50.000 IU/hari selama 5 hari, dosis vitamin D3 1000 IU selama 14 hari, dosis vitamin D3 80.000 IU selama 14 hari, Dosis vitamin D3 200.000

IU setiap hari selama 2 hari berturut-turut (total 400.000 IU) dan vitamin D3 sebanyak 200.000 IU dalam 10 mL larutan kacang tanah selama 4-10 hari.

4.2.4 Efek Intervensi

a) Efek dari intervensi vitamin C terhadap imunitas

Suplemen vitamin C dapat membantu mendukung berbagai fungsi seluler pada sistem imun alami dan adaptif. Pada studi yang di review menemukan bahwa dari sistem kerja vitamin C tersebut dapat mengurangi gejala yang dirasakan pasien seperti batuk dan demam, meningkatkan kesadaran pasien dan menurunkan resiko kematian pasien Covid-19.

b) Efek dari intervensi vitamin D terhadap imunitas

Suplemen vitamin D bisa meningkatkan respons kekebalan dan melindungi tubuh dari infeksi pernapasan. Vitamin D juga dapat memodulasi sistem kekebalan tubuh alamiah dan adaptif. Pada studi yang di review menemukan bahwa suplemen vitamin D dapat meningkatkan konsentrasi serum 25 (OH) D, perbaikan klinis terhadap resiko infeksi saluran pernafasan sehingga kebutuhan oksigen lebih rendah, mempercepat lama tinggal di rumah sakit, meningkatkan kelangsungan hidup pasien, mengurangi tingkat kematian dan vitamin D juga meningkatkan aktivitas immunodulator yang berpotensi dapat membatasi badai sitokin akibat infeksi Covid-19.

4.3 Pembahasan

4.3.1 Vitamin C Terhadap Imunitas Pasien Covid-19

Vitamin C bisa berperan dalam meningkatkan fungsi kekebalan bawaan dan meningkatkan seluler dan humoral respon imun. Bukti menunjukkan asupan mikronutrien yang tidak memadai, termasuk vitamin C, menurunkan resistensi untuk infeksi dan meningkatkan komplikasi penyakit. Vitamin C meningkatkan integritas penghalang epitel, yang pertama garis pertahanan terhadap patogen eksternal.

Pemberian vitamin C dalam dosis oral tinggi (60 mg / kg) dapat meningkatkan aktivitas sel pembunuh alami, yang berperan penting dalam kekebalan bawaan terhadap infeksi virus. Selama infeksi, vitamin C dalam leukosit digunakan dengan cepat untuk menangkal *reactive oxygen species* (ROS), sehingga terjadi depleksi vitamin. Peningkatan kadar ROS menyebabkan aktivasi NF – kB yang memicu sejumlah tahapan inflamasi. Efek penghambatan NF-kB dapat berpotensi pada terapi terhadap infeksi virus seperti SARS-COV-2 (Febriana, 2021).

Dari 10 artikel yang di analisis 5 artikel merupakan artikel vitamin C yang mana 3 artikel menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C berpengaruh dalam mengurangi gejala dari Covid-19, meningkatkan kesadaran pasien dan menurunkan resiko kematian pada pasien Covid-19 sedangkan 2 artikel lainnya menunjukkan

bahwa vitamin C tidak berpengaruh terhadap imunitas yang mana vitamin C tidak memberikan efek terhadap jumlah hari perawatan hingga lamanya gejala yang dialami dan vitamin tidak berdampak terhadap kelangsungan hidup pasien Covid-19.

Penelitian Brownstein (2020) terhadap 107 pasien diuji untuk pemeriksaan tes Covid-19. Dari 34 yang diuji 27 pasien dinyatakan positif Covid-19. Pasien kemudian diberikan intervensi suplementasi vitamin C oral dengan dosis sebanyak 1000 mg/jam selama 4 hari saat gejala pertama muncul. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa pasien melaporkan perbaikan gejala seperti batuk, demam, flu dan sesak setelah dilakukannya intervensi. Rata-rata pasien melaporkan perbaikan pertama mereka pada 2,4 hari setelah intervensi. Kemudian pasien melaporkan keadaan jauh lebih baik pada 4,4 hari dan terakhir pasien melaporkan perasaan sepenuhnya lebih baik setelah 6,9 hari hampir 1 minggu setelah intervensi dan kemudian semua pasien dinyatakan sembuh tanpa sequelae (Brownstein, 2020).

Menurut penelitian yang dilakukan Hamidi (2020) terhadap 5 pasien Covid-19 yang mana hanya 2 pasien yang diberi suplementasi vitamin C oral dengan dosis 1500 mg/kg. Pasien 1 dirawat di ICU karena penurunan kesadaran dan mengalami gejala sebelum masuk ICU seperti sakit kepala, batuk, demam dan gangguan pernafasan. Setelah diberi terapi pada hari kedua dan ke

3 SP02 meningkat secara signifikan menjadi 96%, pada hari ke 4 kesadaran pasien meningkat dan demam pada pasien menurun, hari ke 6 terapi oksigen pada pasien dihentikan dan pada hari ke 23 pasien keluar dari ICU.

Pada pasien 2 yang dirawat di ICU karena penurunan tingkat kesadaran dan gangguan pernafasan juga diberi terapi vitamin oral dosis 1500 mg/kg. gejala yang dirasakan pasien yaitu demam dan gejala pernafasan. Setelah dilakukannya terapi pada hari ke 2 pasien tidak lagi demam, hari ke 5 ventilasi mekanis dan eksturbasi pada pasien dihentikan dan pada hari ke 9 pasien keluar dari ICU. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa vitamin C dapat mengurangi mortalitas infeksi Covid-19 dan mempercepat rata-rata lama rawat di ICU (Hamidi, 2020).

Penelitian yang dilakukan Capone (2020) terhadap 102 pasien Covid-19 dengan tidak menentukan dosis vitamin C menunjukkan hasil bahwa vitamin C ditambah seng tidak berdampak pada kelangsungan hidup pasien Covid-19. Faktor utamayang berdampak pada kelangsungan hidup adalah penyakit penyerta. Penelitian ini menghitung prevalensi penyakit penyerta, termasuk obesitas, diabetes, hipertensi, asma, kejadian vaskular, penyakit ginjal kronis, penyakit gastroesophageal reflux, dan virus imunodefisiensi.

Analisis korelasi multivariat menghasilkan hasil yang signifikan secara statistik ketika membandingkan komorbiditas individu dengan kematian dan menunjukkan kecenderungan diabetes sedikit menurunkan kelangsungan hidup (Pearson $r = 0,16$; $p = 0,12$). Pasien yang meninggal kemudian diisolasi dan dilakukan analisis regresi linier berganda untuk membandingkan setiap komorbiditas dengan tingkat kelangsungan sampai kematian.

Perbandingan antara total pasien dan dampak penyakit penyerta pada kelangsungan hidup dengan komorbiditas tunggal ($n = 18$) dengan pasien dengan dua atau lebih ($n = 77$) menunjukkan adanya penurunan kelangsungan hidup ($p = .16$) . yang mana untuk pasien dengan satu komorbiditas tingkat kelangsungan hidup adalah 19 hari dan untuk pasien dengan dua atau lebih komorbiditas tingkat kelangsungan hidup menurun menjadi 11 hari. Dapat disimpulkan bahwa penyakit penyerta merupakan salah satu faktor yang dapat menurunkan kelangsungan hidup pada pasien Covid-19 (Capone, 2020).

Menurut penelitian Krishnan (2020) terhadap 152 pasien Covid-19 dengan tidak menentukan dosis vitamin C menunjukkan bahwa ada penurunan resiko kematian pasien Covid-19 yang diobati dengan vitamin C dan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien Covid-19. Hal ini dapat terjadi karena vitamin C bersifat antioksidan yang mana dapat meningkatkan sistem imun

tubuh dalam mencegah radikal bebas dan vitamin C juga berperan sebagai antimikroba yang dapat melawan berbagai mikroorganisme penyebab infeksi (Krishnan, 2020).

Penelitian yang dilakukan Thomas (2021) terhadap 48 pasien yang didiagnosis Covid-19 dengan gejala umum demam, batuk dan sesak nafas diberikan pengobatan suplementasi vitamin C dengan dosis 8000 mg dikonsumsi 2-3 kali sehari setelah makan selama 10 hari. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan di salah satu hasil sekunder, termasuk jumlah hari perawatan hingga lamanya gejala seperti demam, batuk, sesak nafas, dan kelelahan. Selain itu kurang dari 10% populasi mengalami efek samping terkait suplemen, pasien melaporkan bahwa mengalami efek samping akibat asam askorbat yaitu mual, diare dan kram perut. Maka dari itu berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa suplemen dengan dosis 8000 mg tidak dapat direkomendasikan karena tidak mengurangi gejala SARS-CoV-2 secara signifikan (Thomas, 2021).

Hasil meta-analisis yang menunjukkan bahwa suplemen vitamin C oral antara 500 mg dan 2 g / hari tidak menurunkan kejadian virus URTI, tetapi mempercepat durasi penyakit hingga 1,6 hari pada anak-anak di bawah 6 tahun. Hasil RCT menunjukkan bahwa suplementasi 200 mg / hari vitamin C oral selama 4 minggu untuk pasien lanjut usia yang dirawat di rumah

sakit dengan infeksi saluran pernapasan akut, misalnya bronkitis akut dan pneumonia, meningkatkan hasil klinis (mengurangi keparahan penyakit dan menurunkan angka kematian) (Hemila, 2017).

Vitamin C dapat melindungi tubuh dari pengaruh radikal bebas yang merusak karena vitamin C merupakan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan salah satu elektronnya sehingga mengakhiri reaksi electron yang tidak memiliki pasangan sehingga menjadi senyawa yang stabil. Mekanisme inilah yang menjadi dasar bahwa vitamin C mencegah kerusakan sel dan jaringan yang dapat ditimbulkan dari berbagai penyakit infeksi (Sitepu, 2019).

Karena vitamin C meningkatkan penghalang epitel integritas, aktivitas sel pembunuh alami, kemotaksis neutrophil dan fagositosis, suplemen rutin vitamin C bisa meningkatkan respon imun bawaan dan memperbaiki efek imunologis terhadap infeksi SARS-CoV-2, sehingga vitamin C ini kemungkinan bisa membantu pengobatan dari Covid-19.

4.3.2 Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Covid-19

Peran vitamin D dalam sistem imun dapat dilihat pada system imunitas bawaan dan system imun adaptif. Pada imunitas bawaan, vitamin D berperan dalam menginduksi pelepasan peptide antimikroba (*cathelicidin dan defensin*) dan menjaga integritas kait antar sell (*cell junction*). Sedangkan pada imunitas adaptif , vitamin D mempunyai aktivitas imunodulator dengan mensupresi respon *T helper type-1* (Th1), menurunkan sitokin pro inflamasi dan mempercepat induksi sel T regulator, sehingga berperan dalam menurunkan badai sitokin. Pada patogenesis Covid-19, badai sitokin berpengaruh pada progresivitas penyakit (Febriana, 2021)

Dari 10 artikel yang di analisis 5 artikel merupakan artikel vitamin D. 3 artikel menunjukkan ada pengaruh vitamin D terhadap imunitas pasien Covid-19, yang mana 1 artikel menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D berpengaruh dalam lama tinggal di rumah sakit dan kebutuhan oksigen yang lebih rendah terhadap pasien Covid-19, 1 artikel lainnya menunjukkan bahwa vitamin D memberikan kemungkinan membutuhkan terapi oksigen yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol, mengurangi gejala yang dialami pasien Covid-19 dan mengurangi pasien yang dirawat dan 1 artikel menunjukkan bahwa vitamin D dapat berpengaruh terhadap keadaan pasien Covid-19 yang tidak

terlalu parah, tingkat kelangsungan hidup lebih baik dan mendukung peningkatan konsentrasi serum 25 (OH) D.

2 artikel menunjukkan tidak ada pengaruh vitamin D terhadap imunitas pasien Covid-10, yang mana 1 menunjukkan tidak ada hubungan antara pengobatan vitamin D dengan hasil studi ($p = 0,20$) yang mana hasilnya penelitiannya selama periode tindak lanjut kurang lebih 2 minggu, 27 pasien dipindahkan ke ICU dan 22 meninggal, 1 artikel menunjukkan hasil tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok vitamin D3 dan kelompok placebo terhadap kematian di rumah sakit, kejadian masuk unit perawatan intensif, hingga kebutuhan ventilasi dan durasi rata-rata ventilasi mekanis tidak berbeda nyata.

Menurut penelitian Ohaegbulam (2020) terhadap 4 pasien yang positif Covid-19 yang mana SARS-CoV-2 diperiksa oleh reaksi berantai polimerase usap nasofaring (PCR) pengujian kadar logam. Pasien diberikan suplementasi kolekalsiferol 1000 IU per hari (dosis standar) atau ergocalciferol 50.000 IU setiap hari selama 5 hari (dosis tinggi). Hari 0 menandai saat pasien didiagnosis COVID-19 dan saat suplementasi vitamin D dimulai.

Pasien 1 dan 2 menerima dosis tinggi vitamin D selama 5 hari sebagai sarana pencapaian tingkat vitamin D yang cukup dalam tubuh mereka selama perjalanan infeksi, sementara pasien 3 dan 4 menerima dosis standar. Meski semua pasien mendapat

suplementasi data kami menunjukkan bahwa pada hari ke 6 pasien yang menerima dosis vitamin D yang lebih tinggi memiliki lama tinggal dan kebutuhan oksigen yang lebih rendah. Bukti menunjukkan penurunan yang konsisten di CRP dan LDH dengan meningkatkan konsentrasi vitamin D. Tingkat vitamin D meningkat pada semua pasien setelah suplementasi. Dua dari 4 pasien hampir menggandakan konsentrasinya dalam periode 5 hari ke tingkat yang memadai, sedangkan 2 pasien lainnya tetap kekurangan.

Pasien yang menerima suplementasi vitamin D dosis tinggi awalnya memiliki tingkat IL-6 yang meningkat secara nyata pada hari diagnosis tetapi kemudian memiliki tingkat yang tidak terdeteksi. Oleh karena itu, pencapaian dalam mempertahankan level ini pada pasien yang didiagnosis dengan COVID-19 mungkin merupakan strategi efektif untuk menurunkan risiko potensial infeksi bakteri sekunder yang diamati dengan penghambat interleukin (Ohaegbulam, 2020).

Penelitian yang dilakukan Tan (2020) terhadap 43 pasien yang terkonfirmasi positif Covid-19, 17 pasien diberikan dosis oral harian vitamin D3 sebanyak 1000 IU hingga 14 hari dan 26 pasien sebagai kelompok kontrol. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa pasien yang diberi intervensi dosis harian vitamin D3 secara signifikan lebih kecil kemungkinan membutuhkan terapi oksigen,

dapat mengurangi gejala yang dialami pasien Covid-19 dan lebih sedikit yang dirawat dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tan et al., 2020)

Penelitian yang dilakukan G. Annweiler (2020) terhadap 77 pasien yang dibagi dalam 3 kelompok yang mana kelompok 1 terdiri dari 29 pasien Covid-19 yang sudah mengonsumsi vitamin D oral selama setahun sebelum. Dosis yang diberikan yaitu 50.000 IU vitamin D3/bulan atau dosis 80.000 IU atau 100.000 IU vitamin D3 setiap 2-3 bulan. Kelompok 2 terdiri dari 16 pasien Covid-19 yang diberikan dosis 80.000 IU setelah di diagnose Covid-19. Kelompok 3 sebanyak 32 pasien yaitu sebagai pembanding (tidak menerima vitamin D. tindak lanjut dimulai sejak di diagnose Covid-19 selama 14 hari.

Hasil penelitian ini menunjukkan di antara pasien lansia yang dirawat di rumah sakit dengan Covid bahwa suplementasi bolus vitamin D3 secara teratur atau diambil selama atau sebelum Covid-19 dikaitkan dengan keadaan pasien Covid-19 yang tidak terlalu parah dan tingkat kelangsungan hidup lebih baik. Selain itu hasil ini mendukung peningkatan konsentrasi serum 25 (OH) D dapat meningkatkan prognosis Covid-19 yang lebih baik, seperti yang ditunjukkan oleh laporan uji coba terkontrol bahwa kalsifediol mengurangi kebutuhan perawatan ICU. Tingkat keparahan yang disebabkan hipovitaminosis D tampaknya

berhubungan dengan prognosis COVID-19, karena hipovitaminosis D pada kasus Covid-19 lebih rentan mengalami keadaan COVID-19 yang lebih parah (resiko relatif 1,59 dengan $p = 0,02$ jika kekurangan vitamin D $<30\text{ng / mL}$). Akhirnya, hipovitaminosis D ditemukan berkaitan dengan risiko kematian COVID-19 yang lebih besar (risiko insiden relatif 1,56 dengan $p <0,001$ jika kekurangan vitamin D).

Suplementasi vitamin D3 mungkin merupakan suplemen yang efektif, dapat diakses dan ditoleransi dengan baik sebagai pengobatan untuk Covid-19. Karena suplementasi vitamin D dapat meregulasi RAS, regulasi imunitas bawaan dan imunitas adaptif, serta meregulasi hambatan fisik. Vitamin D meningkatkan aktivitas immunodulator dan anti inflamasi sehingga berpotensi membatasi badai sitokin akibat infeksi Covid-19. Akan tetapi studi intervensi lebih lanjut diperlukan untuk memastikan apakah vitamin D3 dosis tinggi selama atau tepat sebelum infeksi dapat memperbaiki prognosis atau mencegah COVID-19 (Annweiler, 2020).

Berdasarkan penelitian Giannini (2021) terhadap 91 pasien yang didiagnosis Covid-19, 36 pasien diberikan 400.000 IU vitamin D suplemen sebagai bolus oral cholecalciferol (dua botol 100.000 IU) setiap hari selama 2 hari berturut-turut dan semua pasien diawasi rata-rata 10-14 hari. Hasil penelitiannya menunjukkan selama periode tindak lanjut kurang lebih 2 minggu,

27 pasien dipindahkan ke ICU dan 22 meninggal. Pasien yang dirawat di rumah sakit dalam penelitian ini sangat rapuh yaitu usia lanjut (usia rata-rata 74 tahun), 79% memiliki CVD dan 23% adalah perokok aktif.

Disimpulkan bahwa dari penelitian ini tidak ada hubungan antara pengobatan vitamin D dengan hasil studi ($p = 0,20$) yang mana faktor yang mempengaruhi keadaan ini yaitu kadar vitamin D 25 (OH) rendah, perokok aktif, peningkatan D-dimer dan penyakit penyerta. Selain itu hasil dari analisis ini menunjukkan bahwa pemberian dua dosis berturut-turut 200.000 IU cholecalciferol (total 400.000 IU) secara signifikan dapat meningkatkan hasil pasien yang terkena Covid-19 yang juga dibebani dengan tiga atau lebih penyakit penyerta (Giannini, 2021).

Menurut penelitian yang dilakukan Murai (2021) terhadap 237 pasien yang didiagnosa Covid-19 dengan memberikan vitamin D3 oral sebanyak 200.000 IU dalam 10 mL larutan minyak kacang tanah selama 4-10 hari dan 118 pasien kelompok placebo selama 5-13 hari, menunjukkan hasil tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok vitamin D3 dan kelompok placebo terhadap kematian di rumah sakit, kejadian masuk unit perawatan intensif, hingga kebutuhan ventilasi dan durasi rata-rata ventilasi mekanis. Vitamin D tampaknya mengatur sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Studi observasi telah menunjukkan bahwa kadar 25-

hidroksivitamin D yang lebih tinggi dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih pada pasien penyakit pernapasan. Tetapi vitamin D3 dosis tinggi tetap efektif dalam meningkatkan kadar 25-hidroksivitamin dibandingkan dengan placebo (Murai, 2021).

Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan resiko dan keparahan Covid-19. Selain itu defisiensi vitamin D dapat mempercepat sistem *renin angiotensin* (RAS) yang berpengaruh pada fungsi dan kerusakan paru. Kadar vitamin D dikatakan defisiensi jika kadarnya <20 ng/mL, insufisiensi vitamin D jika kadar 20-29,9 ng/mL dan normal jika kadar 30-100 ng/mL (Widyaswari, 2016).

Penelitian lain yang dilakukan Brenner(2020) menunjukkan bahwa ada perbedaan kelangsungan hidup yang signifikan dengan mortalitas penyakit pernafasan antara kelompok defisiensi vitamin D dan kelompok cukup vitamin D ($p < 0,0001$). Defisiensi dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan terhadap semua penyebab kematian. Dari semua penyebab kematian akibat penyakit pernapasan secara statistik disebabkan oleh kadar 25 (OH) D <50 nmol / L dan bahkan lebih <30 nmol / L, yaitu dalam kategori kekurangan dan defisiensi vitamin D (Brenner et al., 2020)

Penelitian Carpagnano (2020) menunjukkan bahwa pasien Covid-19 dengan defisiensi vitamin D berat <10 ng/mL memiliki probabilitas kematian 50%, sedangkan pasien dengan vitamin D ≥ 10 ng/mL memiliki probabilitas kematian 5%, (ada hubungan defisiensi vitamin D dengan tingkat kematian $p=0,019$). Kekurangan vitamin D yang parah mungkin menjadi penanda prognosis yang buruk pada pasien ini dan pengobatan tambahan mungkin meningkatkan hasil penyakit (Carpagnano, 2020).

Selain itu, meta-analisis yang dilakukan oleh Martineau (2020) pada 25 RCT menyoroti bahwa suplementasi vitamin D mengurangi resiko infeksi saluran pernapasan akut dan memberikan efek perlindungan pada individu dengan konsentrasi dasar 25 (OH) D di bawah 25 nmol/L. Dalam penelitian ini disimpulkan bahwa resiko angka kematian yang lebih tinggi berhubungan dengan tingkat 25 (OH) D yang lebih rendah (Panagiotou, 2020).

Institute of Medicine merekomendasikan bahwa semua anak dan dewasa hingga usia 50 tahun (didukung oleh American Academy of Pediatrics) membutuhkan asupan harian vitamin D yang cukup adalah 200 IU, 400 IU untuk dewasa berusia 51 hingga 70 tahun, dan 600 IU untuk dewasa berusia 71 tahun atau lebih. Namun, sebagian besar para ahli setuju bahwa tanpa paparan sinar matahari yang memadai anak-anak dan orang dewasa

mebutuhkan sekitar 800 sampai 1000 IU per hari. Di Kanada, untuk mencegah defisiensi vitamin D merekomendasikan bahwa semua bayi dan anak-anak menerima 400 IU vitamin D3 per hari (Holick & Chen, 2008) .

Kondisi pengobatan dan pencegahan osteoporosis usia >50 tahun diberikan dosis 800-1.000 IU 1 kali sehari. Dosis lebih dari 50.000 IU per hari dapat meningkatkan kadar 25-hidroksivitamin D menjadi lebih dari 150 ng per milliliter dan berhubungan dengan hiperkalsemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidisme sekunder, obesitas, CKD stage 2 dan 3 , ibu hamil dan menyusui yang kekurangan vitamin D (25 [OH] D <30 ng. sedangkan kondisi rakhitis diberikan dosis 12.000-500.000 IU 1 kali sehari (Holick & Chen, 2008) . Pemberian dosis tinggi harus selalu diawasi dan hanya dapat dibeli dengan resep dokter.

Wanita yang mengkonsumsi lebih dari 400 IU vitamin D per hari memiliki 42% penurunan risiko sclerosis, arthritis dan osteoarthritis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada anak-anak mengurangi risiko tipe 1 diabetes. Meningkatkan asupan vitamin D selama kehamilan mengurangi perkembangan autoantibodi pada keturunannya. Untuk 10.366 anak di Finlandia yang diberi 2000 IU vitamin D3 per hari selama tahun pertama kehidupan selama 31 tahun, risiko diabetes tipe 1 berkurang sekitar 80%. Studi lain menunjukkan bahwa

asupan harian gabungan 1200 mg kalsium dan 800 IU vitamin D menurunkan risiko tipe 2 diabetes sebesar 33% dibandingkan dengan asupan harian yang lebih sedikit dari 400 IU vitamin D.

Sebuah metaanalisis menunjukkan peningkatan asupan vitamin D menjadi 1000 IU vitamin D3 akan dikaitkan dengan penurunan risiko kolorektal dan kanker payudara sebanyak 50%. Pria yang mengkonsumsi 400 IU vitamin D mengurangi risiko kanker, termasuk pankreas dan esofagus dan limfoma non-Hodgkin. Lappe dkk melaporkan bahwa wanita pascamenopause yang menerima 1.100 IU vitamin D3 dan 1000 mg Ca setiap hari selama 4 tahun mengurangi risikonya mengembangkan kanker hingga 60% .

Untuk mengobati kekurangan vitamin D di Amerika Serikat, 50.000 IU vitamin D2 (atau vitamin D3, yang tersedia di Kanada, Eropa, Jepang, dan India) seminggu sekali selama 8 minggu. Holick merekomendasikan bahwa 50.000 IU vitamin D2 setiap 2 minggu atau yang setara akan mempertahankan konsentrasi 25 (OH) D di atas 75 nmol / L (Jain & Holick, 2020)

Menurut Masyarakat Endokrin, batas harian untuk rata-rata individu dewasa sehat 10.000 IU / hari. Dosis oral ini dapat diterapkan secara preventif untuk mengurangi kemungkinan Covid-19 sedang hingga parah. Namun, dosis seperti itu mungkin tidak cukup untuk menghentikan badai sitokin↔oksidatif pada

pasien memasuki rumah sakit, yang membutuhkan solusi agresif. Dalam studi terbaru vitamin D3 diberikan secara oral dengan dosis 200.000 IU atau 50.000 IU efektif dalam redaman signifikan dari respon proinflamasi yang diinduksi oleh radiasi matahari setelah 48 jam observasi tanpa tanda toksisitas. Penemuan-penemuan ini menyarankan penggunaan vitamin D dosis tinggi setelah masuk ke rumah sakit, karena pasien dapat diawasi (Slominski & Holick, 2020)

Dengan paparan sinar matahari minimal, orang dewasa membutuhkan konsumsi 4000 hingga 6000 IU vitamin D3 atau vitamin D2 setiap hari untuk mempertahankan serum 25 (OH) D dalam kisaran yang 40 hingga 60 ng / mL (100-150 nmol / L). Prevalensi kekurangan vitamin D cenderung lebih tinggi diperparah dengan kurangnya paparan sinar matahari dan aktivitas luar ruangan seperti akibat pandemi. Dengan demikian, pasien dirawat di rumah sakit karena Covid-19 kemungkinan besar kekurangan vitamin D, dan oleh karena itu harus menetapkan standar perawatan untuk diukur tingkat serum 25 (OH) D pada pasien Covid-19 dengan indeks massa tubuh normal dapat memberikan minimal 1 dosis tunggal 80.000 untuk 100.000 IU vitamin D untuk semua yang kekurangan vitamin D (25 [OH] D <20 ng / mL atau 50 nmol / L) atau tidak cukup (25 [OH] D 20- <30 ng / mL atau 50- <75 nmol / L) dan dosis 200.000 IU untuk

mereka yang mengalami obesitas (massa tubuh indeks > 30 kg / m²) setelah dirawat di rumah sakit.

Status magnesium yang optimal mungkin penting untuk pengoptimalan status vitamin D. Oleh karena itu, mempertahankan status magnesium dengan pemberian suplementasi magnesium dengan vitamin D dosis tinggi bisa dimanfaatkan dalam situasi ini. Jadi, pasien yang menerima salah satu obat ini juga harus diberi peningkatan dosis vitamin D 200.000 IU. Akhirnya jika dirawat di rumah sakit lebih dari 1 minggu, dengan paparan sinar matahari minimal dan asupan makanan vitamin D, mereka harus terus menerima dosis harian atau mingguan yang setara sekitar 2000 hingga 5000 IU per hari dan 6000 hingga 10.000 IU per hari untuk mereka dengan obesitas atau menerima kortikosteroid. Uji klinis lebih lanjut diperlukan untuk memeriksa manfaat atau risiko klinis strategi ini secara khusus pada hasil terkait Covid-19 (Nipith Charoenngam et al., 2020)

Maka dari itu suplementasi vitamin D₃ dapat berkontribusi untuk menurunkan angka kematian yang disebabkan oleh kekurangan vitamin D dan penyakit pernapasan selama dan setelah Pandemi Covid-19. *The Endocrine Society* merekomendasikan suplementasi vitamin D₃ dosis 1500–2000 IU/hari untuk orang dewasa dari segala usia yang berisiko tinggi untuk kekurangan vitamin D.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini *Literature Review* ini adalah ;

1. Terdapat dari 10 artikel yang di analisis 5 artikel merupakan artikel vitamin C yang mana 3 artikel dengan dosis 1000 mg/jam, 1500 mg/kg menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C dapat meningkatkan sistem imun dengan cara mengurangi gejala, meningkat kesadaran pasien dan menurunkan resiko kematian dari Covid-19, sedangkan 2 artikel lainnya menunjukkan bahwa vitamin C tidak memberikan efek terhadap tingkat kematian dan jumlah hari perawatan hingga lamanya gejala yang dialami pasien Covid-19.
2. Terdapat 10 artikel yang di analisis 5 artikel merupakan artikel vitamin D yang mana 3 artikel dengan dosis 50.000 IU, 1000 IU, 80.000 IU menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat berpengaruh terhadap lama tinggal di rumah sakit, kebutuhan oksigen yang lebih rendah, mengurangi gejala klinis pasien Covid-19, tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik dan mendukung peningkatan konsentrasi serum 25 (OH) D. Sedangkan 2 artikel lainnya menunjukkan bahwa vitamin D tidak berpengaruh terhadap terhadap tingkat kematian di rumah sakit, kejadian masuk unit perawatan intensif, hingga kebutuhan ventilasi dan durasi rata-rata ventilalasi mekanis tidak berbeda nyata dengan kelompok placebo.

5.2 Saran

5.2.1 Bagi Institusi Pendidikan

Bagi institusi pendidikan ketika melakukan penelitian *Literature Review* dapat menggunakan Diagram PRISMA (*Preferred Reporting Item For Systematic Review and Meta-Analysis*) sebagai protocol penelitian dalam memilih atau mencari artikel yang ingin direview

5.2.2 Bagi Organisasi Profesi

Bagi organisasi profesi suplementasi vitamin C oral dengan dosis 1000 mg/jam selama 4 hari dapat membantu mengurangi gejala pasien Covid-19 dan suplementasi vitamin D sebanyak 50.000 IU/hari selama 5 hari dapat membantu mempercepat lama tinggal di rumah sakit

5.2.3 Bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti selanjutnya, ketika melakukan intervensi disarankan memberikan vitamin C dan vitamin D kepada kelompok intervensi yang lebih banyak, serta memperhatikan riwayat penyakit dan konsumsi suplemen lain pada kelompok tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, N. (2020). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*, 13(10), 1373–1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>
- Amalia, L. (2020). Analisis Gejala Klinis Dan Peningkatan Kekebalan Tubuh Untuk Mencegah Penyakit Covid-19. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 2(2), 71–76. <https://doi.org/10.35971/jjhsr.v2i2.6134>
- Annweiler, G. (2020). Vitamin d supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly covid-19 patients: The geria-covid quasi-experimental study. *Nutrients*, 12(11), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>
- Ardiaria, M. (2020). Peran Vitamin D Dalam Pencegahan Influenza Dan Covid-19. *JNH (Journal of Nutrition and Health)*, 8(2), 79–85. <https://doi.org/10.14710/JNH.8.2.2020.79-85>
- Asnawati, S., Manurung, J., Rosa, L., & Sinaga, V. (2020). Penyuluhan Dan Sosialisasi Masker Di Desa Sifahandro Kecamatan Sawo Sebagai Bentuk Kepedulian Terhadap Masyarakat Ditengah Mewabahnya Virus Covid 19. *Jurnal Abdimas Mutiara*, 1(September), 115–123.
- Bae, M. (2020). Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
- Beazley, D. (2013). Pengaruh Pemberian Tablet Besi Plus Vitamin C Terhadap Kadar Hemoglobin Ibu Hamil Di Puskesmas Ambarawa Kabupaten Pringsewu Tahun 2017. *Python Cookbook*, 4(1), 706. <http://oreilly.com/catalog/errata.csp?isbn=9781449340377>
- Brenner, H., Holleczeck, B., & Schöttker, B. (2020). Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: Potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic? *Nutrients*, 12(8), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu12082488>
- Brownstein, D. (2020). A Novel Approach to Treating COVID-19 Using Nutritional and Oxidative Therapies. *Science, Public Health Policy, and The Law*, 2, 4–22. http://www.kaarid.ca/uploads/1/2/6/7/12670943/oral_vitamin_a_c_d.pdf
- Capone, S. (2020). Characterization of Critically Ill COVID-19 Patients at a Brooklyn Safety-Net Hospital. *Cureus*, 12(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.9809>

- Carpagnano, G. E. (2020). Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
- Cerullo, G. (2020). The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11(October), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574029>
- Cots, J. M. (2020). Un nuevo ensayo clínico para probar la vitamina C en dosis altas en pacientes con COVID-19. *Carr Critical Care*, 24(January), 1–2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137406/pdf/13054_2020_Article_2851.pdf
- Febriana, L. (2021). Potensi Suplemen dalam Tatalaksana COVID-19. *Continuing Medical Education*, 48(2), 93–96.
- Giannini, S. (2021). Effectiveness of in-hospital cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid covid-19 patients: A hypothesis-generating study. *Nutrients*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu13010219>
- Gil, Á. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87–95. <https://doi.org/10.1159/000486536>
- Hamidi, D. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Hasanah, U. (2018). Penentuan Kadar Vitamin C Pada Mangga Kweni Dengan Menggunakan Metode Iodometri. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 16(31), 90–95. <https://doi.org/10.24114/jkss.v16i31.10176>
- Hemilä, H. (2017). Vitamin C and infections. *Nutrients*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/nu9040339>
- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080–1086. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080s>
- Ika, P. (2017). *REVIEW ARTICLE TINJAUAN PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP FUNGSI PARU PASIEN PPOK*. 2(2), 7–12.
- Iipaj, S. M., & Nurwati, N. (2020). Analisis Pengaruh Tingkat Kematian Akibat Covid-19 Terhadap Kesehatan Mental Masyarakat Di Indonesia. *Focus : Jurnal Pekerjaan Sosial*, 3(1), 16. <https://doi.org/10.24198/focus.v3i1.28123>

- Jain, S. K., & Holick. (2020). *The potential link between inherited G6PD deficiency, oxidative stress, and vitamin D deficiency and the racial inequities in mortality associated with COVID-19. January.*
- Khan, S. (2020). COVID-19-A brief overview on the role of Vitamins specifically Vitamin C as immune modulators and in prevention and treatment of SARS-Cov-2 infections. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 28(3), 21580–21586. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.28.004648>
- Kim, S. B., & Yeom, J. S. (2020). Reply: Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infection and Chemotherapy*, 52(2), 224–225. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.224>
- Krishnan, S. (2020). Clinical comorbidities, characteristics, and outcomes of mechanically ventilated patients in the State of Michigan with SARS-CoV-2 pneumonia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 67(June). <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110005>
- Krisnawati, M., Pitaloka, J., Jullyandri, A., & Diri, A. P. (2020). RESIKO DAN UPAYA PENCEGAHAN PANDEMI COVID-19 BAGI MASYARAKAT RSPA dr. S. HARDJOLUKITO. *Jurnal Abdimas Madani*, 2(2), 45–50.
- Lengkana, A. S., Suherman, A., Saptani, E., & Nugraha, R. G. (2020). Dukungan Sosial Orang Tua dan Self-Esteem (Penelitian Terhadap Tim Kabupaten Sumedang di Ajang O2SN Jawa Barat). *JOSSAE : Journal of Sport Science and Education*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.26740/jossae.v5n1.p1-11>
- Listina, O. (2020). Edukasi Corona Virus Disease 19 (Covid-19) Melalui Penyebaran Poster Kepada Masyarakat Kecamatan Slawi Kabupaten Tegal. *JABI: Jurnal Abdimas Bhakti Indonesia*, 1(2), 10–10. <http://ojs.stikesbhamadaslawi.ac.id/index.php/JABI/article/view/210>
- Makmun, A. (2020). *PENGARUH VITAMIN C TERHADAP SISTEM IMUN TUBUH UNTUK Universitas Muslim Indonesia , Makassar Corresponding author e-mail : armanto.makmun@umi.ac.id*. 12, 60–64.
- Medika, J. M. (2020). Hubungan Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Terhadap Covid-19: A literature Review. *Jurnal Menara Medika* <https://Jurnal.Umsb.Ac.Id/Index.Php/Menaramedika/Index> JMM 2020 p-ISSN 2622-657X, e-ISSN 2723-6862, 3(1), 46–53.
- Munshi, R. (2020). Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, July, 1–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.26360>
- Murai, I. H. (2021). Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(11), 1053–1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>

- Nipith Charoenngam, M., , Arash Shirvani, MD, P., & , Michael F. Holick, MD, P. (2020). *Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic*. January.
- Ohaegbulam, K. C. (2020). Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *American Journal of Therapeutics*, 27(5), e485–e490. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001222>
- Panagiotou, G. (2020). Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clinical Endocrinology*, 93(4), 508–511. <https://doi.org/10.1111/cen.14276>
- Puspitaningrum. (2017). Aktivitas Imunomodulator Fraksi Etil Asetat Daun Som Jawa (*Talinum triangulare* (Jacq.) Willd) Terhadap Respon Imun Spesifik. *Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi*, 15(2), 24–29.
- Sari, M. K. (2020). Sosialisasi tentang Pencegahan Covid-19 di Kalangan Siswa Sekolah Dasar di SD Minggiran 2 Kecamatan Papar Kabupaten Kediri. *Jurnal Karya Abdi*, 4(1), 80–83.
- Sitepu, Y. R. B. (2019). Jurnal Penelitian Perawat Profesional. *Y Sitepu*, 1(November), 89–94. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/download/83/65>
- Siyam, N. (2014). Asupan Vitamin D Rendah dan Keparahan Demam Berdarah Dengue pada Anak Usia 1-14 Tahun Low Intake of Vitamin D dan Severity of Dengue Hemorrhagic Fever in Children Ages 1-14 Years. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (Journal of Public Health)*, 9(1), 87–93.
- Slominski, A. T., & Holick, M. F. (2020). Reply to Jakovac and to Rocha et al.: Can vitamin D prevent or manage COVID-19 illness? *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 319(2), E455–E457. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00348.2020>
- Soar, J. (2020). *A cost-effective preventative approach to potentially save lives in the coronavirus pandemic, jointly using Vitamin D, Curcumin, and Vitamin C, (with updated dosage parameters)*. Bakare, T A., a and Soar, J. S. b. <https://doi.org/10.35543/osf.io/cq8sa>
- Sudiono, J. (2014). Sistem Kekebalan Tubuh. *Penerbit Buku Kedokteran EGC*, June, 1–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/810049> <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.197505391> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857090409500205> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918515> <http://www.cabi.org/cabebooks/ebook/20083217094>

- Sugiyarto, S. (2020). Pemberdayaan Karang Taruna dalam Pencegahan Penyebaran Covid-19 di Desa Wonokerto Kecamatan Wonogiri. *Jurnalempathy.Com*,1(1),35–41. <https://doi.org/10.37341/jurnalempathy.v1i1.5>
- Sukendra, D. M. (2015). Efek Olahraga Ringan Pada Fungsi Imunitas Terhadap Mikroba Patogen : Infeksi Virus Dengue. *Media Ilmu Keolahragaan Indonesia*, 5(2), 57–65. <https://doi.org/10.15294/miki.v5i2.7890>
- Sumarmi, S. (2020). Kerja Harmoni Zat Gizi dalam Meningkatkan Imunitas Tubuh Terhadap Covid-19: Mini Review. *Amerta Nutrition*, 4(3), 250. <https://doi.org/10.20473/amnt.v4i3.2020.250-256>
- Suryadinata, R. V., & Lorensia, A. (2020). Frekuensi Asupan Makanan, Pengetahuan Vitamin D dan Obesitas Pada Kelompok Usia Lanjut. *Amerta Nutrition*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.20473/amnt.v4i1.2020.43-48>
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., Wong, H. M., Tern, P. J. W., Chandran, M., Chay, J. W. M., Nagarajan, C., Sultana, R., Low, J. G. H., & Ng, H. J. (2020). A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *MedRxiv*, 12. <https://doi.org/10.1101/2020.06.01.20112334>
- Thomas, S. (2021). *Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection The COVID A to Z Randomized Clinical Trial*. 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- Widyaswari, M. S. (2016). Kadar serum vitamin D (25[OH]D) pada pasien dermatitis atopik. *Periodical of Dermatology and Venereology*, 28(2), 11.

**L
A
M
P
I
R
A
N**

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN POLITEKNIK KESEHATAN BENGKULU

Jalan Indragiri No. 03 Padang Harapan Kota Bengkulu 38225
Telepon: (0736) 341212 Faximile (0736) 21514, 25343
website: www.poltekkes-kemenkes-bengkulu.ac.id, email: poltekkes26bengkulu@gmail.com



Nomor : : DM. 01.04/...../2021
Lampiran : -
Hal : : **Izin Penelitian**

22 April 2021

Yang Terhormat,
Kepala Unit Perpustakaan Poltekkes Kemenkes Bengkulu
di
Tempat

Sehubungan dengan penyusunan tugas akhir mahasiswa dalam bentuk Skripsi bagi Mahasiswa Prodi Gizi dan Dietetika Program Sarjana Terapan Poltekkes Kemenkes Bengkulu Tahun Akademik 2020/2021, maka bersama ini kami mohon Bapak/Ibu dapat memberikan izin pengambilan data kepada:

Nama : Saskia Rohadatul Aisy
NIM : P05130217043
Program Studi : Gizi dan Dietetika Program Sarjana Terapan
No Handphone : 089631956037
Tempat Penelitian : Perpustakaan Poltekkes Kemenkes Bengkulu
Waktu Penelitian : 1 bulan
Judul : Pengaruh Vitamin C dan Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Covid-19

Demikianlah, atas perhatian dan bantuan Bapak/Ibu diucapkan terimakasih.

an. Direktur Poltekkes Kemenkes Bengkulu
Wakil Direktur Bidang Akademik,

Ns. Agung Riyadi, S.Kep., M.Kes
NIP.19680071988031005

Tembusan disampaikan kepada:

Lampiran 2
Lembar Konsul Pembimbing 1



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
POLITEKNIK KESEHATAN BENGKULU
JURUSAN GIZI PRODI SARJANA TERAPAN GIZI DAN
DIETETIKA



Jalan Indra Giri No.3 Padang Harapan Bengkulu

LEMBAR KONSULTASI BIMBINGAN SKRIPSI

Pembimbing I : Dr. Betty Yosephin, SKM., MKM

Nama : Saskia Rohadatul Aisy

Nim : P0 5130217 043

Judul : Pengaruh Vitamin C dan Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Covid-19: *Literature Review*

No	Tanggal	Konsultasi	Saran Perbaikan	Paraf
1.	25-09-2020	Konsultasi judul proposal skripsi	Mengambil penelitian <i>literatur review</i>	
2	05-10-2020	Pemahaman tentang <i>literature review</i>	Pemberian materi mengenai <i>literatur review</i>	
3	19-10-2020	Konsultasi BAB 1	Memfokuskan pada masalah yang diambil	
4	03-11-2020	Konsultasi BAB 1 dan BAB 2	Memperhatikan sumber untuk tinjauan pustaka	
5	20-11-2020	Konsultasi BAB 1, 2, 3	Memperhatikan metode penelitian	
6	06-01-2021	Konsultasi BAB 1, 2, 3	Perbaikan penulisan	
7	15-01-2021	ACC Sidang Proposal	Membuat <i>Power Point</i>	
8	28-01-2021	Diskusi setelah sidang proposal	Mencari solusi saran dari dosen penguji	
9	09-02-2021	Konsultasi revisi proposal penelitian	Mengarahkan kriteria inklusi dan eksklusi	
10	23-02-2021	Konsultasi BAB IV	Menggunakan tabel hasil	
11.	09-03-2021	Konsultasi BAB IV	Memperjelas pembahasan	
12.	09-03-2021	Konsultasi BAB IV dan V	Memperbaiki kesimpulan dan saran	
13.	13-04-2021	Konsultasi BAB IV dan V	Memperbaiki penulisan	
14.	26-04-2021	ACC Ujian Hasil	Membuat <i>powerpoint</i>	

Pembimbing I

Dr. Betty Yosephin, SKM., MKM
NIP.197309261997022001

Lampiran 3
Lembar Konsul Pembimbing 2



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
POLITEKNIK KESEHATAN BENGKULU
JURUSAN GIZI PRODI SARJANA TERAPAN GIZI DAN
DIETETIKA



Jalan Indra Giri No.3 Padang Harapan Bengkulu

LEMBAR KONSULTASI BIMBINGAN SKRIPSI

Pembimbing II : Ahmad Rizal, SKM., MM

Nama : Saskia Rohadatul Aisy

Nim : P0 5130217 043

Judul : Pengaruh Vitamin C dan Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Covid-19: *Literature Review*

No	Tanggal	Konsultasi	Saran Perbaikan	Paraf
1.	25-09-2020	Konsultasi judul proposal skripsi	Mengambil penelitian <i>literatur review</i>	Re
2	05-10-2020	Pemahaman tentang <i>literature review</i>	Pemberian materi mengenai <i>literatur review</i>	Re
3	19-10-2020	Konsultasi BAB 1	Memfokuskan pada masalah yang diambil	Re
4	03-11-2020	Konsultasi BAB 1 dan BAB 2	Memperhatikan sumber untuk tinjauan pustaka	Re
5	20-11-2020	Konsultasi BAB 1, 2, 3	Memperhatikan metode penelitian	Re
6	06-01-2021	Konsultasi BAB 1, 2, 3	Perbaikan penulisan	Re
7	15-01-2021	ACC Sidang Proposal	Membuat <i>Power Point</i>	Re
8	28-01-2021	Diskusi setelah sidang proposal	Mencari solusi saran dari dosen penguji	Re
9	09-02-2021	Konsultasi revisi proposal penelitian	Mengarahkan kriteria inklusi dan eksklusi	Re
10	23-02-2021	Konsultasi BAB IV	Menggunakan tabel hasil	Re
11.	09-03-2021	Konsultasi BAB IV	Memperjelas pembahasan	Re
12.	09-03-2021	Konsultasi BAB IV dan V	Memperbaiki kesimpulan dan saran	Re
13.	13-04-2021	Konsultasi BAB IV dan V	Memperbaiki penulisan	Re
14.	26-04-2021	ACC Ujian Hasil	Membuat <i>powerpoint</i>	Re

Pembimbing II

Ahmad Rizal, SKM., MM
NIP.197309261997022001