

## Article Review

**Kebutuhan Vitamin pada Ibu Hamil Selama Masa Pandemi Covid 19***Vitamin Necessity of Pregnant Women During The Pandemic Covid 19*Septi Nur Rachmawati<sup>1</sup>, Ruris Haristiani<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Community Health Nutrition, Faculty of Public Health, University of Jember, Jember, Indonesia<sup>2</sup>Faculty of Nursing, University of Jember, Jember, Indonesia

Email correspondent: septinr@unej.ac.id

**Abstract**

Introduction: Pregnancy is one of the more important periods in life when increased micronutrients, and macronutrients are most needed by the body; both for the health and well-being of the mother and for the growing foetus and newborn child. During the pandemic of Covid 19, necessity of micronutrients is urgently required to maintain health and immunity system.

Objectives: This article aims to describe the necessity of some micronutrients: Vitamin A, vitamin B (B1, B6, B9, B12), vitamin C, vitamin D, vitamin E, and vitamin K especially for pregnant women during pandemic: Vitamin A, vitamin B (B1, B6, B9, B12), vitamin C, vitamin D, vitamin E, and vitamin K.

Method: A review of the literature was undertaken using the online databases: BMC, Elsevier, Pubmed, NCBI, Science Direct and Google scholar. Search terms were: vitamin necessity OR vitamin needs OR vitamin required AND pregnant women OR pregnancy OR maternal women AND pandemic OR the pandemic Covid 19 OR during the pandemic

Result: from literatures selected, it was found that generally vitamin necessity of pregnant women was higher than adult women. During the pandemic of covid 19, the necessity of vitamins is getting higher.

Conclusion: Since pregnant women are vulnerable population during the pandemic covid, it is highly recommended to maintain their health and nutrition by increasing food intake as sources of vitamins.

Keyword: vitamin, necessity, pregnant, women, pandemic, covid 19.

**Hak Cipta**

©2021 Artikel ini memiliki akses terbuka dan dapat didistribusikan berdasarkan ketentuan Lisensi Atribusi Creative Commons, yang memungkinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi yang tidak dibatasi dalam media apa pun, asalkan nama penulis dan sumber asli disertakan. Karya ini dilisensikan di bawah **Lisensi Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 Internasional**.

Available Article: (doi)

**Pendahuluan**

Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2 (SARSCoV-2) adalah virus jenis baru yang berasal dari Wuhan, Hubei, China. Virus ini mulai menyebar pada Desember 2019.<sup>1</sup> Virus ini menyebar dengan cepat dalam waktu singkat dan mengakibatkan krisis di seluruh dunia.<sup>2</sup> Pada 11 Maret 2020, Organisasi Kesehatan Dunia atau World Health Organization (WHO) menyatakan

pandemi karena jutaan orang di seluruh dunia terkena dampak virus tersebut.<sup>3</sup> Pandemi virus COVID-19 menimbulkan berbagai manifestasi terutama pada kelompok risiko, salah satunya ibu hamil. Banyak perubahan fisiologis adaptif yang terjadi selama kehamilan, terutama pada sistem hematologi, imun, kardiovaskular, dan pernapasan.<sup>4</sup>

Kehamilan dapat memperburuk perjalanan klinis COVID-19. Selain itu, peningkatan komplikasi kebidanan seperti keguguran, persalinan prematur, ketuban pecah dini, preeklamsia (PE), pola denyut jantung janin yang abnormal, dan gawat janin pernah terjadi pada ibu hamil dengan COVID-19.<sup>5</sup> Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa serum zat gizi mikro pada ibu hamil lebih rendah dari nilai yang seharusnya. Nilai-nilai yang rendah ini mungkin telah berkontribusi pada menurunnya respons imun sehingga mereka lebih rentan terhadap infeksi COVID-19.<sup>6</sup> Berkaitan dengan hal tersebut, maka ibu hamil membutuhkan perlindungan tambahan terhadap virus COVID-19.<sup>7</sup>

Perlu berbagai upaya pada ibu hamil untuk menjaga daya tahan tubuh dan meningkatkan imunitas pada masa pandemi COVID-19, diantaranya rutin berolahraga ringan sesuai anjuran dokter dan menjaga asupan zat gizi sesuai kebutuhan. Zat gizi yang tepat diperlukan untuk mengoptimalkan sistem kekebalan tubuh. Diet seimbang yang sehat adalah cara terbaik untuk mendukung fungsi kekebalan tubuh. Vitamin dan mineral merupakan elemen penting dari diet yang dibutuhkan tubuh untuk bekerja dengan baik. Vitamin merupakan salah satu zat gizi mikro yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Meskipun hanya dibutuhkan dalam jumlah yang sedikit, vitamin dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh.<sup>8</sup> Berikut dijelaskan kebutuhan vitamin pada ibu hamil selama pandemi COVID-19.

## Metode

Artikel ini ditulis dengan menggunakan metode studi *literature review*. Sumber pustaka yang digunakan berasal dari berbagai jurnal penelitian seperti *BMC*, Elsevier, *Pubmed*, NCBI, *Science Direct* dan *Google Cendekia*.

## Hasil dan Pembahasan

### A. Vitamin A

#### 1. Kebutuhan Vitamin A

Kondisi	Anak-Anak	Wanita Dewasa	Pria Dewasa	Ibu Hamil	Menyusui
Normal	400 µg - 500 µg	800 µg	1,000 µg	800 µg	1,300 µg

Kebutuhan harian vitamin A selama pandemi belum dapat diperkirakan. Hal ini disebabkan belum ada penelitian pada manusia yang mempelajari kontrol diet vitamin A dalam mengevaluasi fungsi kekebalan tubuh sebagai sarana untuk menilai kecukupan kadar vitamin A harian. Selain kurangnya studi diet yang relevan, ada beberapa batasan untuk menggunakan imunitas sebagai indikator untuk menetapkan rekomendasi diet vitamin A.<sup>9</sup>

Keterbatasan lain yakni standarisasi uji kekebalan misalnya, respons proliferasi terhadap antigen atau tantangan mitogen yang sering digunakan dalam penelitian untuk menilai respon sel T dan sel B. Uji ini dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti: jenis dan kualitas mitogen yang digunakan, kondisi kultur sel, dan proses pengumpulan sel-sel subjek telah dikumpulkan antar lab dan antar waktu tidak dapat dengan mudah dikendalikan. Jadi, untuk alasan ini, uji fungsi imunitas tidak dapat digunakan sebagai indikator untuk menetapkan kadar kebutuhan harian untuk vitamin A.<sup>9</sup>

#### 2. Manfaat Vitamin A terhadap Imunitas

Vitamin A merupakan vitamin larut lemak yang pertama ditemukan. Secara umum, vitamin A merupakan nama generik yang menyatakan semua retinoid dan prekursor/provitamin A/ karotenoid yang mempunyai aktivitas biologik sebagai retinol.<sup>10</sup> Vitamin A memiliki

banyak fungsi dan efek metabolik melalui keterkaitannya dengan hormon. Vitamin A juga penting untuk memodulasi dan berfungsinya sistem kekebalan, terutama dengan mengatur respons yang bergantung pada sel T. Selain itu, vitamin A mengatur dan memodulasi ekspresi Inter Leukin-6 (IL-6). Vitamin A mempunyai peranan penting di dalam pemeliharaan sel epitel. Sel epitel merupakan salah satu jaringan tubuh yang terlibat di dalam fungsi imunitas non-spesifik. Imunitas non-spesifik melibatkan pertahanan fisik seperti kulit, selaput lendir, silia saluran nafas. Selain itu kekurangan vitamin A berdampak pada penglihatan yaitu dimulai dengan terganggunya integritas mukosa epitel, yang disebabkan karena hilangnya sel goblet penghasil mucus.<sup>11</sup>

Studi pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa kekurangan vitamin A mempengaruhi imunitas humoral, dimana imunitas sel-mediated rusak. Produksi dan maturasi limfosit menurun dengan kurangnya vitamin A.<sup>10</sup> Kejadian kekurangan vitamin A memiliki hubungan yang erat dengan peningkatan morbiditas diare dan kematian pada anak-anak.<sup>12</sup> Selain itu, telah dilaporkan bahwa suplementasi Vitamin A dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas yang parah dari penyakit menular seperti campak, pneumonia terkait campak, infeksi human immunodeficiency virus, penyakit diare dan malaria.<sup>13</sup>

Vitamin A selain mempunyai peranan penting pada imunitas non-spesifik, juga berperan pada imunitas seluler. Dalam bekerja imunitas seluler melibatkan sel darah putih baik mononuklear maupun polinuklear, serta sel NK (natural killer). Sel sel ini berperan sebagai sel yang menangkap antigen, mengolah dan selanjutnya mempresentasikan ke sel T, yang dikenal sebagai sel penyaji atau APC (antigen presenting cell) dan selanjutnya memacu produksi sitokin dan pada akhirnya meningkatkan produksi sel B dan antibodi. Beberapa hasil penelitian menemukan bahwa peranan vitamin A pada imunitas seluler yaitu dengan cara mengurangi fungsi neutrofil, makrofag, dan sel NK.<sup>11</sup>

### 3. Sumber Makanan Vitamin A

Secara alami, vitamin A dalam bahan pangan berupa preformed vitamin A yang biasanya berasal dari bahan makanan hewani, dan juga berupa provitamin A atau biasa disebut karotenoid yang berasal dari sayuran dan buah-buahan.<sup>14</sup> Tabel di bawah merupakan sumber pangan vitamin A.

Sayuran	Buah	Hewani
Bayam	Papaya	Telur
Kangkung	Mangga	Daging Ayam
Tomat	Semangka	Hati ayam
Wortel	Alpukat	Hati sapi
Sawi		Susu
Kelor		Minyak goreng
Labu		

## B. Vitamin B

### 1. Kebutuhan Vitamin B.<sup>23</sup>

Vitamin	Anak-anak	wanita	pria	Ibu hamil	Menyusui
<b>B1 (Thiamin)</b>	0,2-0,5 mg	0,8 mg	1 mg	1,4 mg	1,4 mg
<b>B6 (pyridoxine)</b>	0,5 mg	1,2 mg	1,4 mg	1,9 mg	2,0 mg
<b>B9</b>	80-300 mcg	400 mcg	400 mcg	600 mcg	500 mcg
<b>B12</b>	0,4-1,8 mcg	2.4 mcg	2,4 mcg	2,6 mcg	2,8 mcg

## 2. Manfaat Vitamin B terhadap Imunitas

Tiamin atau Vitamin B1 dikenal mampu meningkatkan fungsi sistem kekebalan tubuh dan telah terbukti mengurangi risiko diabetes tipe-2, penyakit kardiovaskular, gangguan terkait penuaan, penyakit ginjal, kanker, gangguan mental dan gangguan neurodegenerative).<sup>15</sup> Defisiensi tiamin berpotensi mengakibatkan respons antibodi yang tidak memadai, sehingga dapat menyebabkan gejala yang lebih parah pada penderita Covid-19. Oleh karena itu, dibutuhkan kadar tiamin yang cukup memadai dalam membantu meningkatkan respon imun Infeksi SARS-CoV-2.

Tiamin juga berfungsi sebagai penghambat isoenzim karbonat anhidrase sehingga meningkatkan kadar oksigen.<sup>16</sup> Karena itu, Tiamin dosis tinggi yang diberikan kepada orang-orang pada tahap awal COVID-19 dapat berpotensi mengurangi angka kejadian hipoksia. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah pemberian tiamin dengan tinggi dapat berkontribusi pada perawatan pasien dengan COVID-19.<sup>14</sup>

Vitamin B6 (Pyridoxine) dapat mempengaruhi imunitas adaptif, fungsi, dan proliferasi sel-sel imun.<sup>17</sup> Seseorang dengan defisiensi vitamin B6 ditemukan penghambatan pelepasan sitokin/kemokin. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa vitamin B6 memediasi respon imun seluler dengan mengaktifkan Interferon (IFN) gamma.<sup>18</sup> Penelitian terkini mengungkapkan bahwa suplemen piridoksin membantu meredakan gejala COVID-19 dengan meningkatkan respon imun, mengurangi sitokin pro-inflamasi, mendukung integritas endotel, dan mencegah hiperkoagulabilitas.<sup>19</sup>

Vitamin B9 (Folat, Asam Folat) adalah vitamin esensial untuk sintesis DNA dan protein dan juga memainkan peran penting dalam respon kekebalan adaptif. Sebuah studi baru-baru ini menemukan bahwa asam folat mampu menghambat furin, enzim yang bertanggung jawab dalam invasi bakteri dan virus, dan memblokir pengikatan protein SARS-CoV-2 (Sheybani dkk. 2020). Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa folatasam dan turunannya yakni asam 5-metil tetrahidrofolat, dan asam tetrahydrofolic memiliki afinitas yang kuat terhadap SARSCoV-2.<sup>19</sup>

Vitamin B12 dapat mengatur pembentukan kemokin/sitokin dan memerantari komunikasi antar sel-sel imun yang terlibat dalam jalur patofisiologis. Oleh karena itu, vitamin B12 dikatakan dapat melindungi terhadap infeksi berbagai bakteri dan viru. Selain itu, vitamin B12 juga memainkan peran penting dalam regulasi imun kolon dan fungsi pertahanan di usus yang memungkinkan vitamin B12 memainkan peran penting dalam kekebalan dan perlindungan terhadap virus corona (COVID-19) sebab adanya bukti bahwa probiotik seperti bifidobacterial dan lactobacillus yang dapat memodulasi respon imun dan melindungi terhadap infeksi, termasuk infeksi saluran pernapasan.<sup>20</sup>

## 3. Sumber Makanan Vitamin B

Berikut adalah tabel sumber makanan dengan kandungan Vitamin B:<sup>21</sup>

Vitamin B1	Vitamin B6	Vitamin B9	Vitamin B12
Pisang	Ayam	Brokoli	Daging
Jeruk	Kacang-kacangan	Kubis	Ikan
Kacang-kacangan	Ikan	Kangkung	Susu
Roti gandum	Gandum	Bayam	Keju
Sereal	Kedelai	Buncis	Telur
Hati	Pisang	Kacang polong	
	Susu	Kacang merah	
		Hati	

## C. Vitamin C

### 1. Kebutuhan Vitamin C.<sup>23</sup>

Kondisi	Anak- Anak	Wanita Dewasa	Pria Dewasa	Ibu Hamil	Menyusui
Normal	40-45 mg	50-75 mg	50-90 mg	60-85 mg	95-120 mg

Covid-19 merupakan penyakit baru maka belum ada penelitian yang menunjukkan keefektifan vitamin C dan E dalam mengobati atau mencegah penyakit ini. Meski begitu, kedua vitamin ini dapat membantu meningkatkan kekebalan tubuh Anda sehingga penting untuk mengonsumsinya di tengah kondisi pandemi. Untuk ibu hamil, konsumsi harian vitamin C yang disarankan yaitu 80-85 mg.<sup>22</sup>

### 2. Manfaat Vitamin C terhadap Imunitas

Vitamin C terkenal dengan sifat antivirusnya, seperti: seperti meningkatkan produksi interferon-alfa, modulasi sitokin, mengurangi peradangan dan memulihkan fungsi mitokondria.<sup>24</sup> Vitamin C mendukung sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi bakteri dan virus dan membantu menghilangkan sel-sel mati dan menggantinya dengan sel-sel baru.<sup>25</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C mengurangi risiko atau dampak infeksi saluran pernapasan bagian atas. Sebuah penelitian menunjukkan pemberian vitamin C melalui intravena dapat mengurangi infeksi, seperti sepsis dan sindroma gangguan pernapasan akut secara signifikan.<sup>26</sup> Meski efek Vitamin C terhadap limfosit belum sepenuhnya jelas, namun Vitamin C terbukti memiliki kemampuan mengatur gen yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan sel B dan sel T dan meningkatkan diferensiasi dan proliferasi sel-sel tersebut.<sup>27</sup>

Intake vitamin C yang adekuat sangat direkomendasikan untuk pengobatan penyakit infeksi sistem pernapasan termasuk pneumonia, infeksi saluran gastrointestinal termasuk diare dan infeksi lainnya seperti malaria dengan menurunnya gejala dan menurunnya durasi infeksi.<sup>27</sup> Vitamin C bertindak sebagai pro-oksidan untuk sel-sel imunitas, tetapi sebagai antioksidan untuk sel epitel paru-paru, sehingga pengobatan dengan Vit C dapat melindungi imunitas bawaan epitel alveolar tipe II melalui penghambatan sekresi laktat yang diproduksi oleh sel-sel imunitas yang teraktivasi. Penelitian berkelanjutan terkait efek vitamin C pada covid-19 tentunya akan sangat dibutuhkan sebab penelitian dan laporan kasus yang berfokus pada rekomendasi pemberian Vitamin C pada infeksi COVID-19 masih sedikit.<sup>27</sup>

### 3. Sumber Makanan Vitamin C

Buah dan sayuran merupakan sumber vitamin C yang baik. Sekitar 90% dari populasi mendapatkan asupan harian vitamin C dari sayur dan buah. Kandungan vitamin C bervariasi tergantung jenis buah atau pun sayur. Jeruk, anggur, jeruk nipis, lemon, kiwi, manga, brokoli, tomat, paprika merupakan buah dan sayur yang kaya akan kandungan vitamin C. Di daerah jarang vegetasi, seperti daerah Arktik, orang-orang secara tradisional mengandalkan sumber vitamin C alternatif, seperti tanaman obat (teh herbal, jarum pinus, dan kulit pohon) dan organ hewan, seperti hati mentah dan kulit paus.<sup>28</sup>

## D. Vitamin D

### 1. Kebutuhan Vitamin D

*The Canadian Pediatric Society* merekomendasikan dosis harian vitamin D sebesar 2000 IU pada ibu hamil dan ibu menyusui. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa dosis suplementasi vitamin D yang aman dan paling efektif bagi ibu dan janin adalah 4000 IU/hari.<sup>29</sup> Untuk pencegahan infeksi, kadar vitamin D 25-OH direkomendasikan antara 40-60 ng/mL.<sup>30</sup> Batas atas suplementasi untuk wanita hamil sebesar 5000 IU/hari.<sup>31</sup>

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang memainkan peran penting dalam metabolisme tulang melalui pengaturan homeostasis kalsium dan fosfat. Defisiensi vitamin D sering terjadi pada kehamilan pada beberapa populasi. Faktor risiko utama terjadinya defisiensi vitamin D disebabkan berbagai factor penghambat produksi vitamin D tubuh di kulit, diantaranya adalah pigmentasi gelap, terlalu sedikit terpapar sinar matahari, pakaian yang membatasi paparan sinar matahari pada kulit, tinggal di garis lintang di atas 40° (keduanya utara dan selatan), musim dalam setahun, pencemaran lingkungan, penggunaan tabir surya dan penuaan. Status vitamin D juga dipengaruhi oleh konsumsi makanan vitamin D dan faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan atau metabolisme (10, 11), serta obesitas (12).<sup>32</sup>

Defisiensi vitamin D merupakan salah satu masalah serius pada ibu hamil di seluruh dunia yang dapat memperburuk kondisi kehamilan. Defisiensi vitamin D dapat mengakibatkan gangguan implantasi plasenta, angiogenesis, fungsi kekebalan tubuh, stres oksidatif, fungsi endotel, respon inflamasi, dan homeostasis glukosa.<sup>33</sup> Selain itu, defisiensi vitamin D pada kehamilan berkaitan dengan peningkatan risiko preeklamsia, diabetes mellitus gestasional, kelahiran prematur, ukuran bayi lebih kecil, pembentukan kerangka yang menyebabkan rakhitis pada bayi dan pengurangan massa tulang.<sup>32</sup>

Status vitamin D paling sering dinilai melalui pengukuran kadar serum 25-hidroksivitamin D (25(OH) D atau kalsidiol), yang mencerminkan vitamin D yang diproduksi secara kulit dan yang diperoleh dari makanan atau suplemen. The United States Institute of Medicine menetapkan vitamin D pada ibu hamil dikatakan cukup jika kadar serum 25(OH)D > 50 nmol/L (atau 20 ng/mL); penelitian lain menyebutkan vitamin D pada ibu hamil dikatakan cukup jika kadar serum 25(OH)D >75 nmol/L atau 30 ng/mL. Organisasi Kesehatan Dunia/Organisasi Pangan dan Pertanian Perserikatan Bangsa-Bangsa (WHO/FAO) merekomendasikan asupan gizi/ recommended nutrient intake (RNI) untuk vitamin D pada ibu hamil adalah 5 g (200 IU) per hari. Suplementasi vitamin D pada ibu hamil dapat meningkatkan status vitamin D ibu dan secara positif mempengaruhi ketersediaan vitamin D untuk janin dan neonatus.<sup>32</sup>

## 2. Manfaat Vitamin D terhadap Imunitas

Suplementasi vitamin D terbukti dapat mengurangi kejadian infeksi saluran pernapasan. Suplementasi vitamin D diperkirakan dapat mengurangi risiko influenza dan COVID-19.<sup>34-37</sup> Terdapat dua jalur peran vitamin D dalam merespon COVID-19. Pertama, vitamin D meningkatkan produksi peptida antimikroba di epitel pernapasan dan mengurangi tingkat replikasi virus, membuat infeksi virus dan gejalanya lebih ringan. Kedua, vitamin D mengurangi respon inflamasi terhadap SARS CoV-2 dengan meningkatkan konsentrasi sitokin anti inflamasi dan menurunkan konsentrasi sitokin proinflamasi yang meningkatkan kerusakan paru-paru.<sup>35</sup> Beberapa penelitian di berbagai negara menyebutkan bahwa defisiensi vitamin D berkaitan dengan kejadian dan tingkat keparahan COVID-19. Hal ini merujuk pada penelitian yang menunjukkan bahwa sebagian besar penderita COVID-19 yang parah cenderung mengalami defisiensi vitamin D, meskipun gagasan bahwa suplementasi vitamin D dapat mengurangi risiko infeksi virus masih dalam perdebatan.<sup>33</sup>

Virus SARS-CoV-2 menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan, seperti interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-8 (IL-8), interleukin-12 (IL-12), dan terutama interleukin-6 [IL-6].<sup>38</sup> Hiperaktivasi sel imun menghasilkan hipersitokinemia dengan respon imun bawaan yang berlebihan dan infiltrasi sitokin inflamasi dalam sel paru.<sup>39-40</sup> Kerusakan jaringan yang luas dengan koagulasi disfungsi menyebabkan cedera paru-paru akut yang disebut sindrom gangguan pernapasan akut terkait dengan COVID-19. Reaksi imun yang tidak terbatas pada pejamu menyebabkan situasi yang disebut badai sitokin yang dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19.<sup>33</sup>

Selain berperan dalam kesehatan tulang dan metabolisme kalsium-fosfor, vitamin D juga memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh. Limfosit T *regulatory* (Treg) umumnya memberikan pertahanan dasar terhadap infeksi virus dan mencegah peradangan yang

tidak terkontrol pada pasien COVID-19.<sup>41</sup> Hal ini menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D bermanfaat dalam mengurangi keparahan COVID-19 karena secara efektif meningkatkan kadar Treg.<sup>42</sup> Vitamin D menghambat proliferasi dan aktivasi sel T dan bekerja pada sebagian besar sel sistem kekebalan seperti makrofag, neutrofil, dan sel dendritik. Vitamin D juga berperan pengaturan pada sistem kekebalan tubuh, menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi.<sup>35,43</sup> Dalam beberapa penelitian terbaru, dilaporkan bahwa kekurangan vitamin D berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 dan diklaim bahwa kadar vitamin D yang memadai dapat mengurangi kejadian badai sitokin, yang dapat terjadi pada kasus COVID-19 yang parah. Vitamin D menstabilkan respon imun yang mendukung sistem imun bawaan yang memberikan respon anti-inflamasi.<sup>33</sup>

Penelitian terbaru menyatakan bahwa rendahnya kadar vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko positif COVID-19.<sup>36,44-46</sup> Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan lamanya rawat inap, tingkat keparahan, dan tingkat kematian COVID-19. Sindrom gangguan pernapasan akut yang disebabkan oleh COVID-19 dan kerusakannya pada organ lain disebabkan oleh badai sitokin dan stres oksidatif. Bentuk hidroksil aktif vitamin D bersifat anti-inflamasi, menginduksi respon anti-oksidatif dan menginduksi imunitas bawaan terhadap agen infeksi.<sup>30,47-48</sup>

### 3. Sumber Makanan Vitamin D

Sumber utama vitamin D yang paling efektif adalah paparan sinar matahari UVB (90%) dan sumber makanan vitamin D (10%). Faktor penentu utama yang mempengaruhi status vitamin D adalah gaya hidup, sikap, dan perilaku masyarakat terhadap paparan sinar matahari (pemakaian tabir surya, pemakaian baju, letak geografis, sunscreens) dan rendahnya intake makanan vitamin D.<sup>49</sup> Vitamin D<sub>3</sub> diproduksi di kulit melalui aksi radiasi UVB yang mencapai 7-dehydrocholesterol di kulit, diikuti dengan reaksi termal. Vitamin D<sub>3</sub> atau vitamin D oral diubah menjadi 25(OH)D di hati dan kemudian menjadi metabolit hormonal, 1,25(OH)<sub>2</sub>D (kalsitriol), di ginjal atau organ lain sesuai kebutuhan.<sup>50</sup>

#### Sumber Makanan, Fortifikasi, dan Suplementasi Vitamin D<sup>51</sup>

Sumber	Kandungan Vitamin D
Sumber alami :	
Salmon (3.5 oz)	
- Segar, liar	600 – 1000 IU (vitamin D <sub>3</sub> )
- Segar, budidaya	100 – 250 IU (vitamin D <sub>3</sub> atau D <sub>2</sub> )
- Kalengan	300 – 600 IU (vitamin D <sub>3</sub> )
Sarden, kalengan (3.5 oz)	300 IU (vitamin D <sub>3</sub> )
Makarel, kalengan (3.5 oz)	250 IU (vitamin D <sub>3</sub> )
Tuna, kalengan (3.6 oz)	230 IU (vitamin D <sub>3</sub> )
Minyak ikan kod (1 sdt)	400 – 1000 IU (vitamin D <sub>3</sub> )
Jarum shitake (3.5 oz)	
- Segar	100 IU (vitamin D <sub>2</sub> )
- Kering	1600 IU (vitamin D <sub>2</sub> )
Kuning telur	20 IU (vitamin D <sub>3</sub> atau D <sub>2</sub> )
Paparan sinar matahari, radiasi UVB	3000 IU (vitamin D <sub>3</sub> )
Makanan fortifikasi :	
Susu	100 IU/8 oz (vitamin D <sub>3</sub> )
Jus jeruk	100 IU/8 oz (vitamin D <sub>3</sub> )
Susu bayi	100 IU/8 oz (vitamin D <sub>3</sub> )

Mentega	50 IU/3.5 oz (vitamin D <sub>3</sub> )
Margarin	430 IU/3.5 oz (vitamin D <sub>3</sub> )
Keju	100 IU/3 oz (vitamin D <sub>3</sub> )
Sereal	100 IU/serving (vitamin D <sub>3</sub> )
Suplemen :	
Vitamin D2 (ergocalciferol)	50.000 IU/kapsul
Drisdol (vitamin D2) cair	8.000 IU/ml
Multivitamin	400 IU vitamin D, D2, atau D3
Vitamin D3	400, 800, 1000 dan 2000 IU
IU = international unit setara dengan 25 ng	
1 oz = 28,3 gram	
1 oz = 29,6 ml	

## E. Vitamin E

### 1. Kebutuhan Vitamin E

#### Recommended Dietary Allowances (RDAs) untuk Vitamin E<sup>52</sup>

Tahap Kehidupan	Jumlah yang direkomendasikan perhari
Bayi 0-6 bulan	4 mg
Bayi 7-12 bulan	5 mg
Anak 1-3 tahun	6 mg
Anak 4-8 tahun	7 mg
Anak 9-13 tahun	11 mg
Remaja 14-18 tahun	15 mg
Dewasa	15 mg
Ibu hamil	15 mg
Ibu menyusui	15 mg

Vitamin E merupakan vitamin esensial untuk menjaga fungsi metabolisme tubuh dan memiliki aktivitas antioksidan serta penangkal radikal bebas. Ibu hamil memiliki metabolisme yang cepat sehingga produksi radikal bebas dan peroksidasi lipid juga meningkat. Defisiensi vitamin E pada ibu hamil dapat menyebabkan radikal bebas yang berlebihan, mengakibatkan penuaan plasenta, cedera endotel vaskular, meningkatkan kejadian gangguan hipertensi pada kehamilan, solusio plasenta, keguguran, dan kelahiran prematur. Selain itu, juga dapat merusak membran sel membran janin dan meningkatkan risiko ketuban pecah dini.<sup>53</sup>

Vitamin E memainkan peran protektif bagi ibu dan bayi selama kehamilan karena perannya sebagai antioksidan pemutus rantai dan sebagai pemulung radikal peroksil lipid utama dalam tubuh manusia. Perlindungan ini diperlukan karena stres oksidan yang tidak seimbang selama kehamilan dapat menyebabkan preeklamsia, persalinan prematur, dan berat badan lahir rendah. Kadar vitamin E yang cukup pada awal masa bayi juga dapat membantu mencegah komplikasi utama pada bayi, seperti displasia bronkopulmonal, perdarahan intraventrikular, dan keterlambatan perkembangan sistem saraf pusat.<sup>54</sup> Suplementasi vitamin E dapat membantu mengurangi risiko komplikasi kehamilan yang melibatkan stres oksidatif. Recommended Dietary Allowances (RDA) Vitamin E untuk ibu hamil adalah 15 mg/hari.<sup>52</sup> Pada suatu penelitian berbasis populasi, status vitamin E ibu berhubungan positif dengan pertumbuhan janin.<sup>54</sup> Oleh karena itu, suplementasi vitamin E memiliki kemungkinan dalam meningkatkan kekebalan dan resistensi terhadap infeksi COVID-19.<sup>55</sup>

### 2. Manfaat Vitamin E terhadap Imunitas

Coronavirus adalah penyebab potensial dari infeksi saluran pernapasan bawah yang parah, diikuti oleh pneumonia, yang umumnya dikaitkan dengan produksi badai sitokin,



peradangan, kematian sel, dan proses patofisiologis lainnya yang melibatkan ketidakseimbangan redoks atau stres oksidatif.<sup>56</sup> Pasien COVID-19 memiliki risiko lebih tinggi mengalami respon inflamasi yang terkait dengan gangguan pernapasan yang fatal. Meskipun data klinis yang terseid masih terbatas mengenai hubungan antara stres oksidatif dan infeksi virus akibat SARS-CoV-2, banyak bukti yang menunjukkan bahwa kelebihan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) memainkan peran penting dalam pathogenesis dan tingkat keparahan infeksi virus SARS-CoV-2.<sup>57</sup> Spesies oksigen reaktif dan radikal bebas lainnya yang dihasilkan dari stres oksidatif merupakan penyebab potensial kerusakan membran sel oleh peroksidasi lipid, oksidasi, dan denaturasi protein. Berdasarkan beberapa penelitian menjelaskan bahwa timbulnya cedera paru-paru parah pada pasien COVID-19 didasarkan pada aktivasi mekanisme stres oksidatif ditambah dengan respons imun bawaan yang mengaktifkan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B yang mengakibatkan eksaserbasi respon host pro-inflamasi terkait dengan patofisiologi virus. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa peningkatan regulasi gen mitokondria dan gen yang merespon stres oksidatif dalam sel mononuklear darah perifer pasien SARS-CoV-2 yang pulih. Hal ini menunjukkan hubungan antara stres oksidatif, peradangan, dan patogenesis infeksi SARS-CoV-2.<sup>58</sup>

Vitamin E dapat melindungi asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dalam membran dari oksidasi, mengatur produksi spesies nitrogen reaktif, dan memodulasi transduksi sinyal. Vitamin E memfasilitasi penghambatan aktivitas protein kinase C dengan meningkatkan defosforilasi PKC- $\alpha$  melalui aktivasi protein fosfatase 2A. Konsentrasi tinggi vitamin E dalam sel imun COVID-19 dapat mencegah kerusakan oksidatif karena aktivitas metabolismenya yang tinggi dan kandungan PUFA dalam disregulasi terkait usia dari sistem kekebalan. Vitamin E menyumbangkan hidrogen ke radikal bebas reaktif, menjadi teroksidasi, dan memadamkan spesies reaktif yang dihasilkan dari stres oksidatif. Potensi terapi antioksidan vitamin E dapat dimanfaatkan untuk mencegah oksidatif kerusakan yang terkait dengan patogenesis SARS-CoV-2 karena efek pemulungannya.<sup>58</sup>

Pada jalur lain, SARS-CoV-2 memasuki sel melalui ikatan protein lonjakan trimerik virus dengan reseptor angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) inang dan terutama mempengaruhi saluran pernapasan bagian bawah. Virus tersebut juga mengikat ACE2 pada sel epitel alveolar setelah menginfeksi tubuh manusia. Kemudian virus tersebut menciptakan respons imun yang berurutan melalui manifestasi terkait peradangan dan perekrutan sel penyaji antigen (APC), yang menghasilkan infeksi bawaan dan imunitas adaptif di dalam sel. SARS-CoV-2 menghambat ekspresi cepat interferon tipe-1 (IFN-1), yang dikenal sebagai “alarm awal.” IFN-1, setelah bertemu dengan virus, memengaruhi sel kekebalan ke “keadaan antivirus.” Akibatnya, fungsi IFN-1 yang dikompromikan akan mendukung penghindaran kekebalan. Di sisi lain, presentasi antigen melalui MHC kelas 1/2 dapat dikompromikan oleh APC yang terinfeksi, menyebabkan gangguan respon sel T. Sel T helper menghasilkan sitokin dan kemokin proinflamasi, yang pada gilirannya merekrut limfosit, monosit, dan neutrofil, diikuti oleh sekresi sejumlah besar sitokin dari semua sel imun ini. Pelepasan sitokin proinflamasi yang tidak terkontrol dan massif, seperti IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) disebut “badai sitokin”, yang menyebabkan supresi sel T.<sup>58</sup>

Vitamin E dapat berperan dalam mengurangi produksi sitokin inflamasi dan meningkatkan proliferasi sel T dengan secara langsung mempengaruhi integritas membran, transduksi sinyal, dan diferensiasi sel T. Suplementasi vitamin E meningkatkan aktivitas fagositosis leukosit dan fungsi neutrofil dan sel natural killer (NK). Vitamin E diketahui mempengaruhi respon inflamasi pada jaringan yang berbeda, termasuk paru-paru, melalui stres oksidatif pemulung langsung dan modulasi jalur eikosanoid oksidatif dan sintesis prostaglandin. Penelitian berbasis sel pada hewan dan manusia yang berbeda telah menunjukkan bukti mekanisme yang terlibat dalam efek imunomodulator vitamin E dari vitamin E. Studi ini telah menunjukkan bahwa vitamin E memiliki efek langsung dan tidak langsung efek pada sel kekebalan, terutama pada sel T. Fungsi imunoregulasi vitamin E memiliki relevansi klinis karena mempengaruhi kerentanan inang terhadap infeksi virus,

sehingga mengurangi risiko penyakit pernapasan. Dengan tidak adanya pengobatan efektif yang diketahui untuk COVID -19, nutrisi dan suplemen makanan yang memberikan efek anti-inflamasi dan imunomodulator dapat memberikan fungsi perlindungan yang signifikan. Dalam hal ini, penyerapan vitamin E sebagai nutrisi dapat dikategorikan sebagai prospek penting dalam melawan virus SARS-CoV-2.<sup>58</sup>

### 3. Sumber Makanan Vitamin E

Beberapa makanan yang mengandung vitamin E antara lain gandum, dedak padi, barley, oat, kelapa, palm, dan annatto. Sumber lain termasuk rye, bayam, walnut, hazelnut, poppy, bunga matahari, jagung dan biji anggur dan labu. Sumber terkaya adalah kacang-kacangan, bayam, biji-bijian, minyak zaitun, dan minyak bunga matahari.<sup>52</sup>

Banyak sumber makanan menyediakan vitamin E, seperti kacang-kacangan, biji-bijian, dan minyak sayur, sumber alfa-tokoferol yang penting dengan jumlah yang signifikan dalam sayuran berdaun hijau dan sereal yang diperkaya. Sumber makanan lain yang dipilih termasuk minyak gandum, biji bunga matahari, almond panggang kering, minyak bunga matahari dan safflower, hazelnut, selai kacang, minyak jagung, bayam, brokoli, buah kiwi, mangga, ubi jalar, ubi jalar, minyak kedelai, dll.<sup>58</sup>

## F. Vitamin K

### 1. Kebutuhan Vitamin K

#### Kecukupan Intake Vitamin K<sup>59</sup>

Usia	Laki-laki	Perempuan	Ibu Hamil	Ibu Menyusui
0-6 bulan	2 mcg	2 mcg		
7-12 bulan	2,5 mcg	2,5 mcg		
1-3 tahun	30 mcg	30 mcg		
4-8 tahun	55 mcg	55 mcg		
9-13 tahun	60 mcg	60 mcg		
14-18 tahun	75 mcg	75 mcg	75 mcg	75 mcg
19+ tahun	120 mcg	90 mcg	90 mcg	90 mcg

Kekurangan vitamin K dapat menyebabkan perdarahan yang berlebihan, perkembangan tulang yang buruk, peningkatan risiko osteoporosis dan patah tulang, serta beberapa penyakit kardiovaskular yang melibatkan kalsifikasi vaskular dan plak aterosklerotik. Penurunan kadar vitamin K juga telah dilaporkan pada pasien COVID-19. Beberapa faktor-faktor yang dapat berkontribusi terhadap penurunan kadar vitamin K adalah kurangnya asupan makanan, konsumsi alkohol yang tinggi, dan penggunaan obat-obatan yang mengandung antikoagulan seperti warfarin secara berlebihan.<sup>58</sup>

Kekurangan vitamin K dapat menjadi sangat penting bagi ibu hamil karena dapat menyebabkan perdarahan. Protrombin membutuhkan vitamin K untuk pembekuan darah. Oleh karena itu, ketika kadar protrombin turun, pembekuan darah juga melambat dan dapat menyebabkan perdarahan yang berlebihan pada ibu atau neonatus. Defisiensi beberapa vitamin seperti vitamin K dan B12 dapat mengakibatkan dampak yang tidak menguntungkan pada Wanita usia subur yang pernah menjalani operasi bariatik.<sup>60</sup>

### 2. Hubungan Vitamin K dan COVID-19

Vitamin K adalah salah satu vitamin larut lemak yang penting untuk mensintesis beberapa protein, seperti faktor II (protrombin), faktor VII, IX, dan X yang terlibat dalam pengaturan pembekuan darah (koagulasi). Pentingnya vitamin K lainnya adalah

kemampuannya untuk bertindak sebagai antioksidan kuat yang mengurangi peroksidasi lipid dalam sel dengan memproduksi vitamin K-hydroquinone, spesies pemulung radikal yang kuat. Vitamin K telah diketahui memiliki aktivitas anti-inflamasi, yang mungkin akan memodulasi melalui pensinyalan NF-KB.<sup>58</sup>

Penelitian terbaru menunjukkan ada hubungan antara individu dengan status vitamin K dan hasil COVID-19. Koagulopati adalah salah satu dampak buruk pada pasien sehingga mengakibatkan sepsis dari infeksi. Demikian pula, koagulopati telah diamati pada pasien COVID-19 yang parah dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Salah satu temuan laboratorium yang paling umum pada pasien COVID-19 adalah peningkatan D-dimers. Koagulopati dan koagulasi intravaskular diseminata berkaitan dengan angka kematian yang tinggi. Di antara parameter, puncak D-dimer adalah prediktor kuat kematian COVID-19. Penanda laboratorium lain yang direkomendasikan oleh International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) untuk memantau pembentukan koagulasi intravaskular diseminata adalah fibrinogen, waktu protrombin, dan jumlah trombosit.<sup>58</sup>

Rendahnya vitamin K juga berkaitan dengan peningkatan degradasi elastin yang dapat merusak jaringan paru-paru sehingga mengakibatkan kesulitan bernapas pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan penyakit parah dikaitkan dengan penyakit penyerta seperti penyakit kardiovaskular, diabetes tipe II, atau hipertensi, yang terkait dengan penurunan kadar vitamin K, maka dihipotesiskan bahwa kadar vitamin K yang rendah mungkin terkait dengan tingkat keparahan COVID-19.<sup>58</sup>

### 3. Sumber Makanan Vitamin K

Vitamin K alami ditemukan dalam dua bentuk berbeda: K1 (phylloquinone), bentuk efektif dari vitamin K dalam makanan, terutama ditemukan dalam sayuran berdaun hijau, dan K2 (menaquinones). K2 disintesis oleh mikrobiota usus manusia dan sumbernya terutama dari makanan fermentasi seperti keju, dadih, dan hati hewan. manusia. Bentuk ketiga vitamin K adalah K3 (menadione), yang diproduksi secara sintetis atau artifisial.<sup>58</sup>

### Kesimpulan

Secara umum, kebutuhan mikronutrien dalam hal ini vitamin (vitamin A, Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin B9, Vitamin B12, Vitamin C, vitamin D, vitamin E dan vitamin K lebih tinggi pada ibu hamil dan kebutuhan ini meningkat selama masa pandemi. Meski demikian, kebutuhan harian beberapa vitamin selama pandemi belum dapat diperkirakan. Hal ini disebabkan belum ada penelitian pada manusia yang mempelajari kontrol diet beberapa vitamin dalam mengevaluasi fungsi kekebalan tubuh sebagai sarana untuk menilai kecukupan kadar vitamin harian.

### Konflik Kepentingan

Penelitian ini independen dari konflik kepentingan individu dan organisasi

### References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. 2020. *New England Journal of Medicine*, 20;382(8):727–33. doi: 10.1056/nejmoa2001017.
2. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. 2020. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088.
3. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19; 2020.

4. Troiano NH. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy. 2018. AACN Advanced Critical Care, 29(3):273–83. doi: 10.4037/aacnacc2018911.
5. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. 2020. Vol. 222, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc, p. 415–26. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
6. Yalcin Bahat P, Aldikactiöglu Talmac M, Bestel A, Topbas Selcuki NF, Aydın Z, Polat İ. Micronutrients in COVID-19 Positive Pregnancies. 2020. Cureus. doi: 10.7759/cureus.10609.
7. Amini S, Mohseni H, Kalantar M, Amani R. Nutrition in caring for pregnant women during the COVID-19 pandemic in low-income countries. 2021. Nutrition Today, 1;56(2):80–4. doi: 10.1097/NT.0000000000000467.
8. Dhok A, Butola LK, Anjankar A, Shinde ADR, Kute PK, Jha RK. Role of Vitamins and Minerals in Improving Immunity during Covid-19 Pandemic - A Review. 2020. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 10;9(32):2296–300. doi: 10.14260/jemds/2020/497.
9. Russel, R. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the Panel on Micronutrients. 2002. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes.
10. Azrimaidaliza. Vitamin A, imunitas dan kaitannya dengan penyakit infeksi. 2007. Jurnal Kesehatan Masyarakat, 1(2), 90–96
11. Amaliah, N. Peran Beberapa Zat Gizi Mikro Untuk Meningkatkan Sistem Imunitas Tubuh Dalam Pencegahan COVID-19. 2020. Jurnal SCEDULE: Science Education 1(1), 15–23. <http://ojs.lppmuniprima.org/index.php/scedule/article/view/97>
12. Imdad, A., Ahmed, Z., & Bhutta, Z. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants one to six months of age (Review). 2016. Cochrane Database of Systematic Reviews, (9),1-22. doi:10.1002/14651858.CD0074 80 .pub3.
13. Carella Angelo Michele, Benvenuto Angelo, Lagattolla Valeria, Marinelli Teresa, De Luca Pasquale, Ciavarrella Giuseppe, Modola Giovanni, Di Pumpo Michele, Ponziano Ernestina, & Benvenuto Mario. Vitamin supplements in the Era of SARS-Cov2 pandemic. 2020. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 11(2), 007–019. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.2.0114>
14. Feehan, H. S., Mikkelsen, J., Dhaheri, K., Al, A. S. A., I, H. P., Ismail, C., Stojanovska, L. C., Apostolopoulos, L., & Vasso. A potential role for vitamin B in COVID-19. Elsevier, January.
15. Mikkelsen, K., & Apostolopoulos, V. Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the immune system. 2020. Nutr. Immunity 115–125.
16. Ozdemir, Z.O., Şentürk, M., & Ekinci, D. Inhibition of mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II and VI with thiamine and thiamine-like molecules. 2013. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 28(2), 316–319. <https://doi.org/10.3109/14756366.2011.637200>
17. Ueland PM, McCann A, Midttun O, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. 2017. Mol Aspects Med 53:10–27. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.08.001>.
18. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. 2018. Cells 7(7):84. <https://doi.org/10.3390/cells7070084>
19. Kumar, P., Kumar, M., Bedi, O., Gupta, M., Kumar, S., Jaiswal, G., Rahi, V., Yedke, N. G., Bijalwan, A., Sharma, S., & Jamwal, S. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. 2021. Inflammopharmacology, 29(4), 1001–1016. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00826-7>
20. Calder PC. Nutrition, immunity, and Covid-19. 2020. BMJ Nutr Prev Heal Bmjnp. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000085>
21. Zohora, F.-T., Sarwar, S., Khatun, O., Begum, P., Khatun, M., Ahsan, M., & Nazrul Islam, S. Estimation of B-vitamins (B1, B2, B3 and B6) by HPLC in vegetables including ethnic selected varieties of Bangladesh. 2020. Pharmacy & Pharmacology International Journal, 8(1), 16–23. <https://doi.org/10.15406/ppij.2020.08.00275>
22. Kementerian Dalam Negeri Republik Indonesia. Pedoman Manajemen Bagi Pemerintah Daerah dalam Penanganan Covid dan Dampaknya. 2019.
23. Peraturan Menteri Kesehatan. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2019.
24. Dey S, Bishayi B. Killing of *S. aureus* in murine peritoneal macrophages by ascorbic acid along with antibiotics chloramphenicol or ofloxacin: correlation with inflammation. 2018. Microb Pathog 115:239–250. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.008>
25. Carr AC, Maggini S. Vitamin C, and immune function. 2017. Nutrients 9(11):1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
26. Kashiouris MG, L’Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW. The emerging role of vitamin C as a

- treatment for sepsis. 2020. *Nutrients* 12(2):292. <https://doi.org/10.3390/nu12020292>.
27. Dehghani-Samani, A., Kamali, M., & Hoseinzadeh-Chahkandak, F. The Role of Vitamins on the Prevention and/or Treatment of COVID-19 Infection; a Systematic Review. 2020. *Modern Care Journal*, 17(3). <https://doi.org/10.5812/modernc.104740>
  28. Fatin Najwa, R., & Azrina, A. Comparison of vitamin C content in citrus fruits by titration and high performance liquid chromatography (HPLC) methods. 2017. *International Food Research Journal*, 24(2), 726–733.
  29. Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, McNeil RB, Ebeling M, Hollis BW. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. 2011. *American Journal of Perinatology*, 28(1):7–12.
  30. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. 2020. *Nutrients*.
  31. Bokharee N, Khan YH, Wasim T, Mallhi TH, Alotaibi NH, Iqbal MS, et al. Daily versus stat Vitamin D supplementation during pregnancy; A prospective cohort study. 2020. *PLoS ONE*, 1;15(4).
  32. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19; 2020.
  33. Sinaci S, Ocal DF, Yucel Yetiskin DF, Uyan Hendem D, Buyuk GN, Goncu Ayhan S, et al. Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: A case control study. 2021. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.
  34. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, el Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. 2021. *Metabolism: Clinical and Experimental*.
  35. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. 2017. *BMJ (Online)*.
  36. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. 2020. *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd, 13:1373–80.
  37. D.M. McCartney, D.G. Byrne. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. 2020. *Irish Medical Journal*, 113:58.
  38. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. 2020. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11):1061–9.
  39. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.’ 2020. *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd, 80:607–13.
  40. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. 2020. *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 395:1033–4.
  41. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. 2020. *Journal of Clinical Investigation*, 1;130(5):2620–9.
  42. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, Gratton B, Doree C, Kimber CE, et al. The role of Vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. 2019. *PLoS ONE*, 1;14(9).
  43. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. 2031. *Nutrients*. MDPI AG, 5; 2502–21.
  44. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. 2020. *FEBS Journal*, 1;287(17):3693–702.
  45. Chang TS, Ding Y, Freund MK, Johnson R, Schwarz T, Yabu JM, et al. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles health system. 2020. *medRxiv: the preprint server for health sciences*.
  46. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. 2021. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1;211.
  47. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
  48. Slominski RM, Stefan J, Athar M, Holick MF, Jetten AM, Raman C, et al. COVID-19 and Vitamin D: A lesson from the skin. 2020. *Experimental Dermatology*, 1;29(9):885–90.
  49. Sabta Aji A. Vitamin D in Pregnancy [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/315807856>

50. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. 2017. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders, 46;815–43.
51. Holick MF. Downloaded from [www.nejm.org](http://www.nejm.org) at DEPARTAMENTO CLINICA MEDICA on [Internet]. Vol. 357, *N Engl J Med*. 2007. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
52. Siddiqui MA, Ahmad U, Ali A, Ahsan F, Faheem Haider M. Chapter Role of Vitamin E in Pregnancy [Internet]. Available from: [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)
53. Chen HAN, Qian N, Yan L, Jiang H. Role of serum vitamin a and e in pregnancy. 2018. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 1;16(6):5185–9.
54. Cave C, Hanson C, Schumacher M, Lyden E, Furtado J, Obaro S, et al. A comparison of vitamin E status and associated pregnancy outcomes in maternal–infant dyads between a Nigerian and a United States population. 2018. *Nutrients*, 14;10(9).
55. Khan S, Zeb F, Shoaib M, Nabi G, Haq IU. Selected Micronutrients: An Option to Boost Immunity against COVID-19 and Prevent Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Women: A Narrative Review [Internet]. 2020. *Iran J Public Health*. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
56. Baqi HR, M. Farag HA, el Bilbeisi AHH, Askandar RH, el Afifi AM. Oxidative Stress and Its Association with COVID-19: A Narrative Review. 2020. *Kurdistan Journal of Applied Research*, 1;97–105.
57. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. 2020. *Archives of Medical Research*. Elsevier Inc., 51:384-7.
58. Samad N, Dutta S, Sodunke TE, Fairuz A, Sapkota A, Miftah ZF, et al. Fat-soluble vitamins and the current global pandemic of covid-19: Evidence-based efficacy from literature review. 2021. *Journal of Inflammation Research*. Dove Medical Press Ltd; 14:2091–110
59. National Institutes of Health. Vitamin K: Fact Sheet for Health Professionals; 2021. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>
60. Shahrook S, Ota E, Hanada N, Sawada K, Mori R. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis. 2018. *Scientific Reports*, 1;8(1).