

## Bobot Peran Vitamin D dalam Tatalaksana Depresi Pada Pasien Dengan Covid-19

Binta Setya Febrina<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

Artikel Tinjauan Pustaka

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Pandemi COVID-19 telah meningkatkan kejadian depresi di berbagai negara, dengan permasalahan kesehatan mental yang semakin menjadi perhatian utama. Salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian depresi adalah kekurangan vitamin D, yang dikenal dapat memengaruhi kesehatan mental, termasuk potensi pencegahan depresi pada pasien COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi pustaka yang dilakukan dengan menelusuri literatur dari berbagai sumber online antara Juni 2021 hingga Oktober 2021. Sumber literatur yang digunakan termasuk PubMed dan Google Scholar, dengan kata kunci yang berhubungan dengan vitamin D, depresi, dan pandemi COVID-19. Studi ini mencakup artikel yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir, baik dalam bahasa Indonesia maupun Inggris, dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan.

**Hasil:** Kekurangan vitamin D di tubuh dapat memperburuk gejala depresi pada pasien COVID-19. Vitamin D berperan penting dalam mekanisme biologi di otak, termasuk metabolisme serotonin yang memengaruhi perkembangan gejala depresi. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat mengurangi gejala depresi pada pasien COVID-19 dan berpotensi meningkatkan efektivitas terapi antidepresan.

**Simpulan:** Vitamin D memiliki peran penting dalam pencegahan dan penanggulangan depresi pada pasien COVID-19. Suplementasi vitamin D, terutama pada pasien dengan kekurangan, dapat membantu meringankan gejala depresi dan mempercepat pemulihan pasien COVID-19.

### Abstract

**Background :** The World Health Organization (WHO) has warned that the mental health crisis has increased as millions worldwide face the impact of COVID-19, with additional burdens from isolation, poverty, and anxiety. Various studies indicate a rise in depression cases globally due to the pandemic. Mental health issues, especially depression among COVID-19 patients, require urgent attention. In Indonesia, a survey by the Indonesian Psychiatric Association found that 66% of respondents experienced depression due to the pandemic. Additionally, vitamin D deficiency, which affects a significant portion of the population, has been linked to various health conditions, including depression. This paper aims to explore the role of vitamin D in managing depression in COVID-19 patients.



**Methods :** This study used a literature review approach, searching online databases such as PubMed and Google Scholar from June 1, 2021, to October 31, 2021. The review included studies published in the last 10 years in English and Indonesian, focusing on the relationship between vitamin D and depression in COVID-19 patients. Studies were selected based on inclusion criteria related to vitamin D supplementation and its impact on depression during the pandemic.

**Results;** Depression is a multifactorial disorder, influenced by genetic, psychological, and social factors, including neurotransmitter interactions in the brain. COVID-19 exacerbates depression through immune system disruption, leading to inflammatory cytokines that worsen mental health. A lack of vitamin D, which is produced through sunlight exposure, is associated with increased depression risk. During the COVID-19 pandemic, lockdowns reduced vitamin D synthesis, potentially contributing to depression symptoms. Supplementation of vitamin D has been shown to help reduce depression, with its neuroactive steroid properties influencing neurotransmitter regulation and reducing inflammatory markers like IL-6.

**Conclusion :** Vitamin D supplementation plays a crucial role in preventing and managing depression in COVID-19 patients. Studies suggest that sufficient vitamin D levels help maintain serotonin levels, improving mood and preventing depression. Given the increased prevalence of vitamin D deficiency and depression during the pandemic, vitamin D supplementation should be considered a key part of managing mental health in COVID-19 patients. Further research is needed to confirm its therapeutic benefits.

**Keywords:** Vitamin D, Depression, COVID-19, Mental Health, Supplementation

## 1. PENDAHULUAN

SARS-CoV-2, patogen yang baru muncul pada Desember 2019, merupakan salah satu Coronavirus yang sangat patogen. Literatur melaporkan mutasi signifikan pada situs pengikat reseptor dan protein membran SARS-CoV sebelumnya, berubah menjadi virus SARS-CoV-2, yang kemudian bertanggung jawab atas pandemi COVID-19 yang paling mengerikan. Modifikasi ini menjadi alasan yang memungkinkan terjadinya transmisi ekstrim dan patogenitas virus. Penyebaran COVID-19 ke seluruh dunia sangat mengancam, tetapi tetap saja, para ilmuwan belum memiliki tindakan terapeutik yang tepat untuk melawannya. Para ahli berusaha menemukan terapi paling efektif untuk memerangi COVID 19. Beberapa obat seperti Remdesivir, Hydroxychloroquine, Chloroquine, Ribavirin, Ritonavir, Lopinavir, Favipiravir, Interferon, Bevacizumab, Azitromisin, dan lain-lain saat ini sedang dalam uji klinis. Pengembangan vaksin dari berbagai perusahaan farmasi dan lembaga penelitian sedang berlangsung, dan lebih dari sepuluh kandidat vaksin sedang dalam berbagai fase uji klinis (Samudrala, PK, 2020).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengingatkan kejadian krisis penyakit mental meningkat ketika jutaan orang di seluruh dunia dikelilingi oleh kematian akibat pandemic covid-19, apalagi lagi masyarakat terbebani pakaian isolasi, menghadapi bayang-bayang kemiskinan, dan kegelisahan akibat pandemi Covid-19. Studi dan survei yang muncul menunjukkan dampak Covid-19 pada kesehatan mental secara global, peningkatan kasus depresi telah tercatat di banyak negara.

Dengan demikian, kesehatan mental harus mendapat perhatian lebih. Permasalahan ini menjadi isu yang tak terelakkan lagi.

Kejadian bunuh diri saat ini diperkirakan satu orang setiap 40 detik. Meskipun bunuh diri terjadi pada segala rentang usia, tetapi data tahun 2015 menunjukkan bahwa bunuh diri merupakan penyebab kedua kematian pada usia 15 – 29 tahun (WHO, 2014). Di Indonesia jumlah kematian akibat bunuh diri, diprediksi merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara (Wisnubrata, 2019), dan depresi merupakan kontributor utama kematian akibat bunuh diri, yang mendekati 800.000 kejadian bunuh diri setiap tahunnya (WHO, 2017). Kerentanan publik terhadap gangguan kesehatan jiwa, seperti depresi semakin meningkat saat pandemi Covid-19, dipicu adanya pembatasan sosial, angka kematian akibat pandemi yang makin meningkat, ketidakpastian tentang masa depan, serta kecemasan terpapar virus. Menurut studi oleh *Columbia University's Mailman School of Public Health*, angka prevalensi depresi secara global selama pandemi meningkat sebesar 24% (Gandhwangi, Sekar, 2021).

Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (PDSKJI) melakukan survei kesehatan mental melalui swaperiksa yang dilakukan secara daring. Pemeriksaan dilakukan terhadap 1.552 responden. Responden terbanyak adalah perempuan (76,1%) dengan usia minimal 14 tahun dan maksimal 71 tahun. Responden paling banyak berasal dari Jawa Barat 23,4%, DKI Jakarta 16,9%, Jawa Tengah 15,5%, dan Jawa Timur 12,8%, di mana hasilnya menunjukkan, 66% responden mengalami depresi akibat pandemi Covid-19 (pdskji.org/ home, 23 April 2020).

Pada Juli 2020, seorang pasien Covid-19 di Surabaya, Jawa Timur bunuh diri dengan melompat dari lantai 6 Rumah Sakit Umum Haji Surabaya. Korban diduga mengalami depresi karena sudah tujuh kali melakukan tes swab dan hasilnya selalu positif (Detik.com, 30 Juli 2020). Kasus ini menandakan bahwa pandemi Covid-19 bisa memicu permasalahan kesehatan mental seseorang hingga ke tingkat yang sangat serius, sehingga perlu upaya dalam mencegah serta mengatasi permasalahan kesehatan mental khususnya depresi pada pasien Covid-19 yang dirasakan oleh masyarakat Indonesia.

Depresi menyebabkan penurunan fungsi individu, menimbulkan beban biaya kesehatan dan ekonomi yang signifikan untuk seseorang dalam skala sempit, dan negara dalam skala luas. Kerugian ekonomi negara akibat permasalahan kesehatan mental sangat besar, yaitu sebesar Rp 20 triliun (Kemenkes, 2011). Tingginya prevalensi bunuh diri mendorong *World Federation for Mental Health* (MFH) pada tahun 2019 berfokus pada upaya peningkatan kesehatan jiwa dan pencegahan bunuh diri (“Mental Health”, 2019). Upaya peningkatan kesehatan jiwa yang masih terus berlangsung ini

mendapatkan tantangan lebih berat setelah pandemi COVID-19 melanda dunia awal tahun 2020. Ahli kesehatan PBB mengisyaratkan adanya krisis kesehatan jiwa akibat pandemi (Anwar, 2020).

Terapi depresi bisa dilakukan dengan menggunakan psikofarmaka, psikoterapi atau pun kombinasi psikofarmaka dan psikoterapi (Bandelow et al., 2017). Saat pandemi covid-19 orang diharuskan tidak banyak keluar rumah, termasuk dalam hal berobat ke dokter, padahal depresi merupakan gangguan mental yang sering kambuh dan membutuhkan terapi jangka panjang. Oleh karena itu perlu dipikirkan pencegahan serta terapi adjuvant yang dapat diaplikasikan untuk depresi pada saat pandemi, agar prevalensinya tidak terus meningkat serta kemungkinan mencegah agar pasien depresi tidak kambuhan atau tidak semakin memberat.

Berdasarkan penelitian kolaborasi antara Indonesia dan Malaysia yang dilakukan oleh TJ Green dkk, yang menunjukkan rata-rata konsentrasi serum vitamin D 25-OH peserta penelitian sebesar 48 nmol/L dan prevalensi defisiensi vitamin D di Indonesia sebesar 63%. Rata-rata kadar vitamin D penduduk Indonesia kurang dari 20ng/ml, pada anak usia 2 -12 tahun 38,7%, wanita usia 18 tahun-40 tahun 63%, dan lansia 60 tahun-87 tahun 78,2%. Berdasarkan studi yang dilakukan di Indonesia dan Malaysia tersebut dapat disimpulkan bahwa orang yang tinggal di dekat garis ekuator atau negara tropis tidak menjanjikan kecukupan vitamin D dalam tubuh (Green TJ et al, 2008).

Vitamin D adalah salah satu vitamin larut lemak prohormon yang juga dikenal dengan nama kalsiferol. Diduga, vitamin D dapat berpengaruh dalam terjadinya depresi. Vitamin D (calciferol) terdiri dari kelompok seco-sterol larut lemak yang ditemukan di beberapa makanan, seperti lemak ikan, jamur, kuning telur, dan hati. Dewasa ini semakin banyak penelitian yang membahas tentang pentingnya manfaat vitamin D bagi tubuh dan peran vitamin D dalam mencegah berbagai penyakit (Riskita, 2019). Beberapa percobaan klinis menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada konsentrasi yang tinggi sangat direkomendasikan bagi berbagai kondisi, terutama yang dialami oleh orang lanjut usia seperti mencegah risiko terjadinya depresi (Dwana dan Abikusno, 2018).

Baru-baru ini, ditemukan bahwa ada hubungan antara vitamin D dan depresi, namun hubungan keterkaitannya belum sepenuhnya dipahami. Sementara bukti terbaru secara konsisten menunjukkan bahwa status vitamin D yang suboptimal sering dijumpai pada pasien dengan depresi. Sebuah studi observasional di Roma menunjukkan bahwa kadar serum 25-hidroksivitamin D yang rendah secara signifikan terkait dengan tekanan psikologis yang lebih tinggi pada pasien dengan gangguan mood selama wabah COVID-19. Oleh karena itu, monitoring vitamin D secara rutin dan suplementasi dapat dianggap sebagai tindakan perawatan kesehatan yang penting selama prosedur isolasi sosial berlangsung selama pandemi COVID-19 (Di Nicola et al., 2020). Rekomendasi pedoman tatalaksana Covid-19 edisi ke-3 oleh 5 organisasi profesi, yaitu PDPI, PERKI, PAPDI,

PERDATIN dan IDAI adalah pemberian suplementasi Vitamin D pada pasien Covid-19 baik sebagai rumatan dengan dosis 400 IU-1000IU/hari maupun terapi dengan dosis 1000-5000 IU/hari, dengan tujuan menghambat terjadinya perberatan inflamasi dan mempercepat penyembuhan pasien.

Setelah dilakukan sejumlah penelitian, suplementasi vitamin D yang diberikan pada pasien COVID-19 ternyata selain menghambat perberatan inflamasi dan mempercepat penyembuhan pasien dengan COVID-19, hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin D berperan sebagai steroid neuroaktif, yang memainkan peran kunci dalam ekspresi neurotransmitter, regulasi faktor neurotropik, neuroimunomodulasi, produksi antioksidan dan faktor neurotropik, membuatnya secara biologis masuk akal, jika vitamin D dapat dikaitkan dengan tatalaksana pencegahan depresi (Geng et al, 2019). Oleh karena itu, dalam tulisan ini akan dibahas peran vitamin D terhadap pencegahan depresi pada pasien dengan COVID-19 untuk memberikan gambaran mengenai kegunaan dan penggunaan vitamin D dalam pencegahan depresi pada pasien dengan COVID-19. Dari uraian di atas, penulis merumuskan masalah “Apakah Vitamin D memiliki bobot peran dalam Pencegahan Depresi pada pasien Covid-19?”. Tujuan Penulisan adalah Untuk mengidentifikasi Bobot peran vitamin D dalam pencegahan depresi pada pasien Covid-19.

## 2. METODE

Pada penulisan studi pustaka, penulis melakukan penelusuran literatur dengan menggunakan media online sejak tanggal 1 Juni 2021-31 Oktober 2021. Penelusuran data dilakukan melalui website <https://www.pubmed.com/> dan <https://scholar.google.co.id/>. Dalam penelusuran, penulis menggunakan kata kunci atau kombinasi berikut: *Vitamin D, Depresi, pandemic COVID-19, effect*.

Kami membatasi literatur yang disertakan dalam penulisan ini berdasarkan kriteria inklusi. Kriteria inklusi untuk literatur yang digunakan dalam penulisan ini adalah :

- a. Diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2011 – 2021)
- b. Publikasi dalam bahasa Indonesia dan bahasa inggris.
- c. Bisa didapatkan naskah lengkapnya (bukan hanya abstrak)
- d. Memenuhi pemahaman bahwa yang dimaksud disini adalah hubungan peran Vitamin D terhadap tatalaksana pencegahan depresi pada pasien COVID-19

Semua literatur yang diperoleh kemudian akan dikaji dan disaring berdasarkan judul, abstrak, isi dari literatur, kemudian dilakukan kajian kritis jurnal untuk diambil kesimpulan sesuai dengan tujuan tulisan ini.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Vitamin D adalah salah satu jenis vitamin larut lemak prohormon yang juga dikenal dengan nama kalsiferol. Vitamin D terdiri dari 2 bentuk bioekuivalen, yaitu vitamin D<sub>2</sub> dan vitamin D<sub>3</sub>. Vitamin D<sub>2</sub> dikenal sebagai ergocalciferol, diperoleh dari makanan sumber nabati dan suplemen oral. Vitamin D<sub>3</sub> dikenal sebagai cholecalciferol, terutama diperoleh dari paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang berasal radiasi sinar matahari, serta konsumsi sumber makanan seperti minyak ikan dan makanan yang telah difortifikasi (susu, jus, margarin, yogurt,ereal, dan kedelai), dan suplemen oral. Selain dari sumber yang kaya seperti ikan berminyak, kandungan vitamin D dari sebagian besar makanan adalah antara 50 dan 200 IU per porsi. Nilai ini sangat bervariasi karena fortifikasi berperan nyata dalam meningkatkan ketersediaan vitamin D dalam proses diet. Vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> secara biologis bersifat inert, yaitu tidak melakukan sesuatu sama sekali atau melakukan sesuatu yang sangat kecil efeknya atau pasif. Setelah diserap dari usus, mereka dimetabolisme dalam hati menjadi 25-hydroxyvitaminD (25 (OH) D) yang terdiri dari 25 (OH) D<sub>2</sub> dan 25 (OH) D<sub>3</sub>. Vitamin 25 (OH) D (juga disebut calcidiol) selanjutnya dikonversi menjadi 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25 (OH) 2D), juga dikenal sebagai calcitriol, di ginjal dan jaringan lain oleh aktivitas dari enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase. Efek yang dominan dari vitamin D dikeluarkan melalui endokrin dan tindakan autokrin dari calcitriol melalui aktivasi reseptor vitamin D dalam sel (Kennel, Drake, dan Hurley, 2010).

Defisiensi dan insufisiensi vitamin D merupakan isu global yang memiliki implikasi terhadap kesehatan. Diperkirakan sekitar 20-100% wanita dan pria lansia di US, Kanada, dan Eropa menderita defisiensi vitamin D dan sekitar 1 miliar orang di seluruh dunia mengalami defisiensi atau insufisiensi vitamin D (Yani FF, 2019).

#### 1.1. Sumber dan sintesis vitamin D

Terdapat dua sumber vitamin D yaitu sumber endogen dan eksogen. Sumber endogen merupakan sumber dominan yaitu vitamin D yang disintesis sinar ultraviolet B (UVB) dari sinar matahari yang mengenai lapisan epidermis dan dermis kulit. Sumber eksogen yaitu berasal dari makanan yang dikonsumsi dan suplemen vitamin D, namun sumber yang berasal dari makanan saja tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan vitamin D dalam tubuh (Fiannisa, 2019).

##### 1.1.1. Sinar Matahari

Paparan sinar matahari yang mengandung sinar UVB pada kulit akan mengawali sintesis vitamin D, mengubah provitamin D yaitu 7-dehidrokolesterol yang tersebar di seluruh tubuh menjadi bentuk akhir yang lebih aktif. Vitamin D yang berasal dari dalam tubuh akan berada di kapiler kulit lebih lama dibandingkan dengan vitamin D yang berasal dari makanan dan suplemen. Terpapar sinar matahari 5-30 menit setiap 2-3 kali perminggu sangat cukup untuk memenuhi kebutuhan vitamin D

tubuh. Waktu yang baik untuk berjemur di bawah sinar matahari tiap negara berbeda-beda, di Indonesia yaitu mulai pukul 10.00 - 15.00 ketika sinar UVB memuncak dan relatif stabil yakni 1-2 MED/jam. Ketika sinar UVB memuncak, waktu untuk berjemur dapat semakin singkat. Kebutuhan vitamin D pada tubuh dapat dipenuhi sebesar 80-100% oleh vitamin D yang disintesis pada kulit ketika terpapar sinar matahari secara langsung. Untuk menjaga kadar vitamin D dalam tubuh tetap tercukupi, minimal 20% permukaan kulit harus terpapar sinar matahari secara langsung tanpa terhalang pakaian atau tabir surya (Fiannisa, 2019).

### 1.1.2. Makanan

Vitamin D yang berasal dari makanan dapat dibedakan menjadi tiga, yakni yang berasal dari sumber asli, ASI, dan suplemen. Sumber vitamin D yang berasal dari sumber asli di antaranya ikan salmon, ikan makarel, ikan tuna, minyak hati ikan cod, jamur, dan kuning telur. Mengkonsumsi minyak ikan minimal 3-4 kali/ minggu dapat membantu mengoptimalkan kebutuhan vitamin D dalam tubuh (Fiannisa, 2019).

ASI mengandung vitamin D sekitar 22 IU/L. Dengan rata-rata tiap hari anak mendapatkan ASI sebanyak  $\pm 750$  mL/hari, dengan demikian tanpa bantuan sinar matahari belum dapat mencukupi kebutuhan vitamin D yang dibutuhkan oleh tubuh (Fiannisa, 2019). Pemberian suplemen vitamin D biasanya untuk mengatasi kondisi defisiensi vitamin D3. Terdapat pula makanan-makanan yang difortifikasi dengan vitamin D untuk meningkatkan asupan vitamin D lebih adekuat lagi yaitu seperti mentega,ereal, susu, jus jeruk, keju, dan makanan bayi (Fiannisa, 2019), namun, asupan vitamin D yang didapat dari makanan yang mengandung vitamin D saja tidak mencukupi kebutuhan kadar normal plasma, sehingga vitamin D yang disintesis pada kulit ketika terpapar sinar matahari merupakan sumber utama bagi tubuh (Fiannisa, 2019).

Vitamin D dapat dibuat di kulit dengan bantuan sinar matahari. Vitamin D terdapat dalam 2 bentuk, yaitu vitamin D2 dan vitamin D3. Vitamin D2 (ergosterol) berasal dari viosterol, yang kemudian oleh sinar UV diubah menjadi ergosterol. Ergosterol adalah komponen membran sel jamur, sehingga D2 secara alami dapat ditemukan pada jamur yang terpapar sinar matahari. Vitamin D3 (cholecalciferol) disintesis di dalam kulit dan banyak terdapat di ikan kaya minyak seperti salmon, makarel, dan herring (Paramita, 2017).

Sedikit sekali makanan yang secara alami mengandung vitamin D2 atau D3. Di USA dan Kanada, susu difortifikasi dengan vitamin D, juga beberapa produk roti, jus jeruk,ereal, yogurt, dan keju. Sedangkan di Eropa sebagian besar negara tidak memfortifikasi susu dengan vitamin D karena dilarang setelah pada tahun 1950-an, karena terjadi kejadian luar biasa intoksikasi vitamin D pada anak kecil (Paramita, 2017).

Vitamin D yang dihasilkan kulit akan berada di dalam darah 2 kali lebih lama dibandingkan vitamin D yang berasal dari makanan. Paparan sinar matahari selama 5-30 menit antara pukul 10.00-15.00 sedikitnya 2 kali/ minggu pada kulit wajah, lengan, punggung, atau tungkai (tanpa mengenakan tabir surya) cukup adekuat untuk sintesis vitamin D. Berbagai faktor dapat menurunkan produksi vitamin D dari kulit seperti peningkatan pigmentasi kulit, penuaan, aplikasi topikal tabir surya. Perubahan sudut datang sinar matahari disebabkan oleh perubahan garis lintang, musim, waktu dapat secara signifikan mempengaruhi produksi vitamin D3 di kulit. Produksi D3 di kulit tidak melibatkan proses enzimatik. Proses ini dimulai dari rusaknya cincin B pro-vitamin D3 (7-dehydrocholesterol atau 7-DHC) oleh sinar UV (spektrum 280-320 UVB) membentuk pre-D3 yang kemudian mengalami isomerisasi menjadi D3 melalui suatu proses yang bersifat termosensitif. Paparan jangka panjang UVB menyebabkan inaktivasi lokal previtamin D3 dan vitamin D3, sehingga tidak ada kejadian kasus intoksikasi disebabkan paparan sinar matahari (Paramita, 2017).

Melanin dapat menghalangi UVB mencapai 7-DHC, sehingga dapat menurunkan sintesis D3, begitu pula pakaian dan tabir surya. Pada lansia ( $>65$  tahun) kadar 7DHC di kulit menurun 70% dibandingkan dewasa muda. Hal ini menyebabkan orang berpigmen gelap dan lansia membutuhkan paparan sinar matahari lebih lama untuk sintesis D3. Tabir surya dengan *sun protecting factor* (SPF) 30 dapat menurunkan sintesis vitamin D kulit sampai  $>95\%$  (Paramita, 2017).

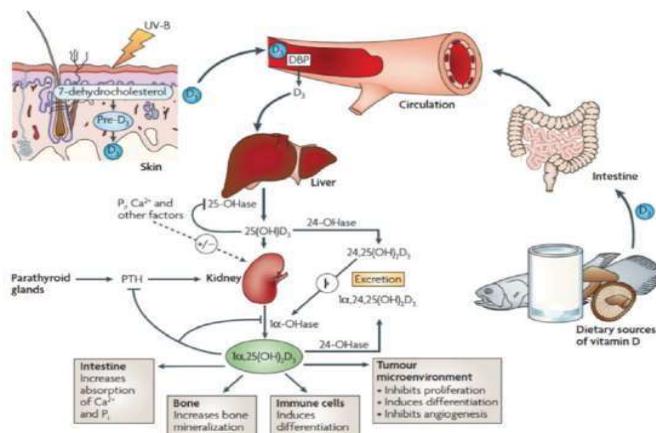
## 1.2. Metabolisme vitamin D

Vitamin D merupakan sejumlah protein yang mirip dengan struktur kimia steroid (vitamin D2-7). Struktur kimianya terdiri dari empat cincin steroid, tetapi yang satu dipecah. Vitamin D2 (ergokalsiferol) dan D3 (kolekalsiferol) telah dikenal memiliki efek fisiologis pada manusia. Perbedaan antara vitamin D2 dan D3 terletak pada sisi rantainya. Kedua bentuk vitamin D dapat ditemukan di dalam makanan, tetapi lebih banyak dalam bentuk D3, yang berasal dari aktifnya prekursor vitamin D di kulit oleh sinar matahari (Yani FF, 2019).

Untuk mendapatkan bentuk aktif, vitamin D mengalami dua tahap hidroksilasi. Tahap pertama di hati dan membentuk 25(OH)D, yang menggambarkan status vitamin D. Bentuk ini dimetabolisme lebih lanjut oleh CYP27B1 enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase menjadi metabolit biologis yang aktif, yaitu 1 $\alpha$ ,25-hidroksi-vitamin D 1 $\alpha$ ,25[OH]2D. Semula, diperkirakan bahwa tahap metabolisme ke dua ini hanya terjadi di ginjal, tetapi ternyata sejumlah sel imunitas, terutama imunitas alami seperti monosit dan makrofag dapat menghasilkan bentuk aktif 1 $\alpha$ ,25(OH)2D (Yani FF, 2019).

Vitamin D2 dan D3 dari diet digabung dalam kilomikron, dan ditransport oleh sistem limfatik ke sirkulasi vena. Vitamin D di dalam sirkulasi diikat oleh vitamin D binding protein (DBP) yang kemudian ditransport ke hati. Di hati, vitamin D mengalami hidroksilasi oleh enzim 25-hidroksilase

menjadi 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Gugus 25(OH)D adalah bentuk utama vitamin D di sirkulasi, biologis tidak aktif, dan merupakan indikator status vitamin D. Setelah itu, vitamin D akan mengalami hidroksilasi lagi di dalam ginjal oleh 1 $\alpha$ -hydroxylase menjadi bentuk aktif 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D atau kalsitriol). Serum fosfat, kalsium, fibroblast growth factor (FGF-23), dan faktor lain dapat meningkatkan atau menurunkan produksi kalsitriol. Kalsitriol juga dapat mengatur sintesisnya sendiri dan menurunkan sintesis serta sekresi hormon paratiroid (PTH). Kalsitriol juga dapat meningkatkan ekspresi 24-OHase, enzim yang berperan pada katabolisme kalsitriol menjadi asam kalsitroik yang larut air untuk kemudian diekskresi ke dalam empedu (Paramita, 2017)



Gambar 8. Metabolisme Vitamin D, (Paramita, 2017)

### 1.3. Defisiensi Vitamin D

Secara epidemiologis, sekitar 1 juta orang di dunia diperkirakan menderita kekurangan vitamin D. Kurangnya sinar matahari (selama musim dingin), diet vegetarian, kulit dengan pigmentasi gelap, meningkatnya polusi, dan memakai pakaian panjang yang menutupi tubuh merupakan faktor risiko yang sering ditemukan. Kebiasaan hidup di zaman modern, seperti penggunaan komputer, video game, play station, program televisi menyebabkan anak-anak menghabiskan waktu lebih lama di rumah (Yani FF, 2019).

Belum ada kesepakatan tentang definisi defisiensi vitamin D, indikator yang paling banyak disetujui adalah: (Yani FF, 2019).

- Defisiensi jika konsentrasi : < 50 nmol/L, atau < 20 ng/mL
- Insufisiensi jika konsentrasi : 51 – 74 nmol/L atau 21-29 ng/mL
- Normal jika konsentrasi : > 75 nmol/L atau > 30 ng/mL

Diduga suplementasi vitamin D dapat berperan dalam penatalaksanaan depresi dan gangguan mental lainnya. Terdapat penelitian yang mencari hubungan antara vitamin D dengan ganggaun *mood* pada perempuan dan menunjukan hasil bahwa vitamin D merupakan nutrisi yang berperan penting dalam kesehatan fisik maupun mental (Penckofer, 2010).

#### 1.4. Rekomendasi suplementasi vitamin D

Pada kejadian saluran pernapasan (ISPA) seperti COVID-19, influenza, dan pneumonia, diketahui efikasi terapi vitamin D, yaitu sebagai modulator inflamasi, memberikan efek perlindungan pada pasien dengan infeksi saluran napas, terutama pada mereka dengan kadar vitamin D yang rendah. Kasus COVID-19 yang muncul selama bulan-bulan musim gugur di negara-negara Eropa dan ada juga hubungan yang erat antara jumlah paparan radiasi matahari/UV (atau ketiadaannya) dan wabah influenza, adanya relevansi kadar vitamin D. Terapi vitamin D dengan dosis besar tidak digunakan dalam kondisi akut untuk COVID-19 atau pneumonia (Aman, N, 2021).

Dalam studi prospektif lain yang melibatkan ukuran sampel yang relatif kecil, subjek dengan gangguan afektif musiman (*seasonal affective disorder/ SAD*) diberi dosis 10.000 IU vitamin D atau fototerapi, dan pada kondisi akhir penelitian, depresi dievaluasi dengan Skala Penilaian Hamilton untuk Depresi, SIGH-SAD, dan skala depresi SAD-8. Peningkatan kadar 25-hidroksivitamin D (25-OH D) berkorelasi dengan peningkatan metrik depresi. Namun, subyek yang terpapar sesi fototerapi tidak menunjukkan peningkatan yang berarti dalam hasil klinis Mungkin juga kekurangan vitamin D mencerminkan status gizi yang buruk secara keseluruhan.

Proporsi yang signifikan dari pasien yang menilai diri sendiri dalam kisaran psikopatologis: 28% untuk PTSD, 31% untuk depresi, 42% untuk kecemasan, 20% untuk gejala OC, dan 40% untuk insomnia. Klaser, pada tahun 2021 melaporkan hubungan positif kecil antara infeksi SARS-CoV-2 dan gejala kecemasan/depresi. Namun, ini diabaikan oleh asosiasi dengan faktor risiko yang diketahui BMI, jenis kelamin dan komorbiditas. Hasilnya kuat untuk analisis sensitivitas yang dikelompokkan berdasarkan diagnosis gangguan kesehatan mental sebelumnya. Selanjutnya, tidak ada hubungan antara infeksi SARS-CoV-2 dan gejala kecemasan/depresi yang ditemukan pada kelompok usia yang lebih muda (<40 tahun). Hubungan antara infeksi SARS-CoV-2 dan gejala kecemasan/depresi berubah dari waktu ke waktu, dengan hubungan terkuat pada mereka yang terinfeksi <30 hari sebelum survei, menunjukkan efek jangka pendek infeksi pada kesehatan mental saja. Ada kemungkinan bahwa faktor lain yang mempengaruhi kesehatan mental yang berubah selama pandemi (misalnya, penguncian) dapat memoderasi efek waktu yang telah berlalu sejak infeksi SARS-CoV-2 pada kesehatan mental. Prevalensi keseluruhan gejala kecemasan/depresi dalam penelitian kami (26,4%) sedikit meningkat dibandingkan dengan tingkat prapandemi masalah kesehatan mental di populasi

umum Inggris yang dinilai oleh Studi Longitudinal Rumah Tangga Inggris dengan kuesioner tetapi secara luas sebanding dengan tingkat yang terlihat pada April 2021. (Klaser, 2021).

Terkadang status vitamin D terhambat mencapai optimal oleh beberapa faktor seperti keterbatasan makanan kaya akan vitamin D, yang menyebabkan terdapatnya kelompok yang memiliki risiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D. Kebutuhan harian kadar vitamin yang optimal untuk berbagai kelompok umur masih diperdebatkan. Asupan adequate saat ini, yang merupakan bagian dari Diet Reference Intakes (DRIs), adalah 200 IU / hari untuk wanita dan pria sejak bayi hingga usia 50 tahun; 400 IU / hari untuk mereka yang berusia antara 51–70 tahun; dan 600 IU / hari untuk mereka yang berusia  $> 70$  tahun. Baru-baru ini, *American Academy of Pediatrics* merekomendasikan meningkatkan asupan vitamin D harian menjadi 400 IU / hari untuk semua bayi, anak-anak, dan remaja (Penckofer, 2010).

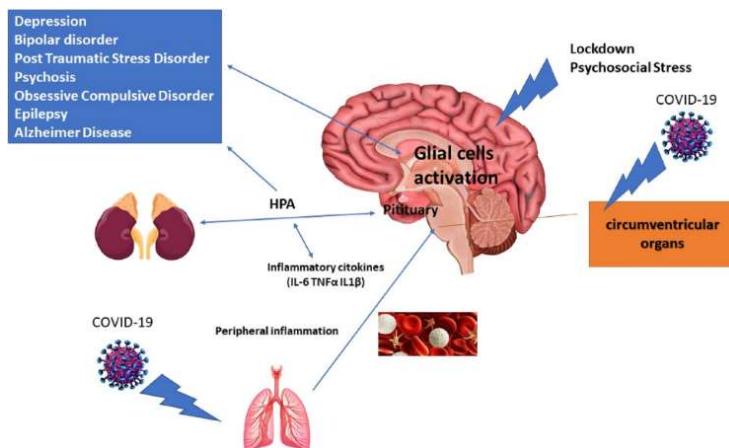
## 2. Pandemi COVID-19 Sebagai Faktor Risiko Gangguan Mental

Pandemi SARS-COV-2 menimbulkan tantangan jangka panjang, yang tidak hanya mempengaruhi sistem kardio-respirasi tetapi juga menghubungkan infeksi sistemik dengan penyakit neuropsikiatri. Investigasi epidemi virus pernapasan sebelumnya telah menunjukkan timbulnya berbagai gangguan kejiwaan selama perjalanan dan setelah infeksi. Pandemi flu Spanyol pada tahun 1918–1920 memicu spekulasi tentang peran penyebab infeksi virus dalam mekanisme patogenetik gangguan perilaku pada subjek bipolar dan skizofrenia. Saat ini, ada beberapa studi pendahuluan yang mempertimbangkan komplikasi neuropsikiatri COVID-19, namun berdasarkan hasil epidemi sebelumnya dari berbagai virus pernapasan, peningkatan insiden patologi mental dapat dianggap sebagai gejala sisa. COVID-19 meninggalkan sequele penderitaan yang parah, menyebabkan perubahan perilaku jangka panjang atau memperburuk kondisi sebelumnya. Pasien dengan COVID-19 dapat memiliki berbagai gejala neuropsikiatri, yang dihasilkan dari peradangan sistemik, efek SSP dari sitokin, infeksi sel saraf oleh SARS-COV-2, peradangan saraf, disfungsi glial atau modifikasi epigenetik yang menyimpang dari gen terkait stres (Steardo Jr. et al, (2020).

Semua pandemi besar mempengaruhi kesehatan psikologis seseorang. Studi sistematis mengidentifikasi mekanisme patogenetik yang menimbulkan penyakit kejiwaan setelah epidemi virus. Karl Menniger mengkonfirmasi hubungan antara infeksi virus dan masalah-masalah psikiatri. Dalam beberapa dekade terakhir, minat pada peran etiologi diduga virus telah secara bertahap ditingkatkan untuk mencakup tidak hanya gangguan mental organik yang disebabkan oleh ensefalitis virus akut dan infeksi virus yang lambat pada sistem saraf pusat (SSP), tetapi juga mencakup penyakit kejiwaan fungsional seperti psikosis, depresi dan gangguan bipolar (BD). Telah diakui secara universal bahwa kombinasi infeksi sistemik, neurotropisme virus dan stres lingkungan memfasilitasi

atau bahkan menginduksi perkembangan patologi psikiatri yang memperburuk perjalanan pandemi dan menghadirkan tantangan terapeutik yang signifikan (Psychiatric face of COVID-19 (Steardo, Luca Jr, 2020).

SARS-CoV-2 memasuki tubuh melalui berbagai rute dan menyebabkan peradangan sistemik dan jaringan. Peradangan sistemik mengganggu sawar darah otak (BBB) dan membanjiri otak dengan faktor pro-inflamasi. Virus juga dapat melintasi BBB pada tingkat organ sirkumventrikular atau melalui transpor aksonal retrograde melalui bulbus olfaktorius dan menginfeksi otak, akan memicu gliosis reaktif, yang menyebabkan peningkatan produksi dan sekresi sitokin dan faktor pro-inflamasi lainnya. Kombinasi peradangan sistemik, hipoksia akibat kegagalan pernapasan dan peradangan saraf dapat memicu atau memperburuk penyakit kejiwaan (Steardo Jr. et al. Translational Psychiatry (2020) 10:261).



Gambar 1. Hubungan kejadian Psikiatri Akibat Covid-19

### 3. Pandemi COVID-19 dan Depresi

Sejak wabah COVID-19, studi di banyak negara menunjukkan banyaknya krisis kesehatan mental, dengan peningkatan dramatis dalam prevalensi depresi dan kecenderungan bunuh diri. *Sistematic review* terhadap kondisi kesehatan mental selama periode pandemi COVID-19 menunjukkan bahwa prevalensi gejala depresi berkisar antara 14,6 - 48,3% di semua populasi (Cina, Spanyol, Italia, Iran, Amerika Serikat, Turki, Nepal, dan Denmark) (Xiong et al., 2020). Di Amerika Serikat, prevalensi gejala terkait depresi meningkat lebih dari tiga kali lipat selama pandemi COVID-19, dibandingkan sebelum wabah (8,5% sebelum menjadi 27,8% selama COVID-19) (Ettman et al., 2020). Di London, setelah lockdown, prevalensi adanya perasaan lebih buruk pada depresi adalah 12,8%, kecemasan 12,3% pada orang dengan usia di atas 50 tahun (Robb et al., 2020). Pembatasan sirkulasi publik dan isolasi sosial, telah meningkatkan stres, kesepian, dan kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat (Luo et al., 2020; Smith dan Lim, 2020). Baru-baru ini, sebuah studi longitudinal yang

melibatkan orang dewasa tua (Santini et al., 2020) menunjukkan bahwa keterputusan sosial dapat berkontribusi pada risiko depresi dan kecemasan yang lebih besar, yang juga telah dilaporkan pada populasi remaja dan dewasa (Smith dan Lim, 2020).

Banyaknya orang yang mengalami permasalahan kesehatan mental akibat pandemi Covid-19 bisa dipahami mengingat pandemi Covid-19 merupakan sumber stres baru bagi masyarakat dunia saat ini. Secara global, terdapat empat faktor risiko utama depresi yang muncul akibat pandemi Covid-19 (Thakur dan Jain, 2020).

Pertama, faktor jarak dan isolasi sosial. Ketakutan akan Covid-19 menciptakan tekanan emosional yang serius. Rasa keterasingan akibat adanya perintah jaga jarak telah mengganggu kehidupan banyak orang dan mempengaruhi kondisi kesehatan mental mereka, seperti depresi dan bunuh diri. Mengacu pada kasus di India, Amerika Serikat, Saudi Arabia, dan Inggris, isolasi selama pandemi Covid-19 kemungkinan berkontribusi terhadap bunuh diri. Sebagai contoh, mahasiswa Cina yang kuliah di Saudi Arabia bunuh diri setelah diisolasi di rumah sakit karena diduga terinfeksi Covid-19.

Kedua, resesi ekonomi akibat Covid-19. Pandemi Covid-19 telah memicu krisis ekonomi global yang kemungkinan akan meningkatkan risiko bunuh diri terkait dengan pengangguran dan tekanan ekonomi. Perasaan ketidakpastian, putus asa, dan tidak berharga meningkatkan angka bunuh diri. Di Jerman, misalnya, Menteri Keuangan bunuh diri pada akhir Maret 2020 karena putus asa dengan dampak ekonomi akibat pandemi Covid-19. Di Indonesia, hingga 31 Juli 2020, Kementerian Ketenagakerjaan mencatat ada 2,14 juta tenaga kerja formal dan informal terdampak pandemi Covid-19. Banyak pakar menilai kemungkinan Indonesia masuk ke jurang resesi pada Kuartal III 2020 (Juli-September 2020) dengan melihat pertumbuhan ekonomi Indonesia yang menurun drastis hingga minus 5,32% pada Kuartal II 2020 (April-Juni 2020) berdasarkan data dari BPS (Kompas.com, 3 Agustus 2020).

Ketiga, stres dan trauma pada tenaga kesehatan. Penyedia layanan kesehatan berada pada risiko kesehatan mental yang makin tinggi selama pandemi Covid-19. Sumber stres mencakup stres yang ekstrim, takut akan penyakit, perasaan tidak berdaya, dan trauma karena menyaksikan pasien Covid-19 meninggal sendirian. Sumber stres ini memicu risiko bunuh diri para tenaga kesehatan. Survei terhadap 2.132 perawat dari seluruh Indonesia yang dilakukan oleh penelitian Departemen Keperawatan Jiwa, Fakultas Ilmu Keperawatan UI bersama dengan Divisi Penelitian Ikatan Perawat Kesehatan Jiwa Indonesia (IPKJI) pada April hingga Mei 2020 menunjukkan bahwa lebih dari separuh tenaga kesehatan mengalami kecemasan dan depresi, bahkan ada yang berpikir untuk bunuh diri (Kompas, 4 Agustus 2020).

Keempat, stigma dan diskriminasi. Stigma Covid-19 dapat memicu kasus bunuh diri di seluruh dunia. Di India, misalnya, seorang pria bunuh diri setelah menghadapi boikot sosial dan diskriminasi agama karena dicurigai terinfeksi Covid-19. Di Bangladesh, seorang pria bunuh diri setelah diisolasi oleh tetangganya karena didiagnosa terinfeksi Covid-19. Di Indonesia, stigma dan diskriminasi dialami secara nyata, terutama oleh tenaga kesehatan. Bentuk stigma yang dialami antara lain berupa orang-orang sekitar menghindar dan menutup pintu saat melihat perawat, diusir dari tempat tinggal, dilarang naik kendaraan umum, keluarga dikucilkan, dilarang menikahi mereka, dan ancaman diceraikan oleh suami atau istri (Kompas, 4 Agustus 2020).

#### **4. Depresi pada pasien COVID-19 dan Vitamin D**

Gangguan depresi dalam spektrum luas ditandai dengan adanya suasana hati yang sedih, kosong, atau mudah tersinggung dan berbagai perubahan somatik dan kognitif lainnya. Depresi adalah gangguan multifaktorial, dengan berbagai faktor risiko yang berinteraksi dengan berbagai aspek. Genetika, pola asuh awal dan kepribadian dapat meningkatkan kerentanan terhadap depresi, dengan episode yang timbul tergantung pada tingkat stres akut dan kronis yang dialami (Marwick dan Birrel, 2013)

Gangguan depresi disebabkan oleh faktor biopsikososial dan interaksi neurotransmitter yang mempengaruhi patofisiologi secara kompleks. Studi ilmiah telah menemukan bahwa terdapat aktifitas yang berubah di area otak pada orang dengan gangguan depresi. Faktor-faktor yang mungkin terlibat dengan mekanisme ini adalah kekurangan vitamin D yang dapat dihubungkan dengan beberapa teori yang mendasari depresi, yaitu: neurotransmitter monoamine, neurogenesis, dan neuroimunomodulasi (Anglin, 2012).

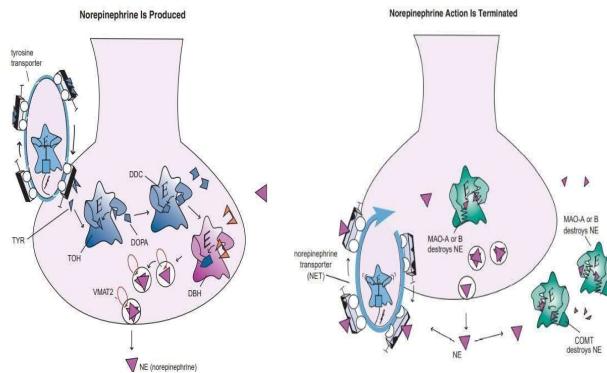
##### **4.1. Teori Monoamin**

Salah satu hipotesis terjadinya depresi adalah analisis tentang defisiensi sistem neurotransmitter monoamine. Tiga mono utama neurotransmitter amina adalah norepinefrin (NE) yang biasa disebut juga noradrenalin, dopamin (DA), dan serotonin (5HT) (Stahl, 2013).

###### **a. Neuron Noradrenergik**

Norepinefrin (NE) diproduksi dari prekursor asam amino tirosin yang diangkut dari darah ke sistem saraf melalui pompa transpor aktif. Begitu masuk sistem neuron, tirosin digerakkan oleh tiga enzim, yaitu: tyrosine hydroxylase (TOH), DOPA decarboxylase (DDC), dan dopamine  $\beta$ -hidroxylase (DBH). Pertama-tama tirosin diubah oleh enzim tyrosine hydroxylase (TOH) menjadi DOPA, lalu DOPA diubah menjadi dopamin (DA) oleh enzim DOPA decarboxylase (DDC), kemudian dopamine diubah menjadi norepinefrin dan disimpan dalam sebuah vesikel di presinap. Aktifitas norepinefrin akan dihentikan oleh dua enzim yaitu monoamine oxidase (MAO) A atau

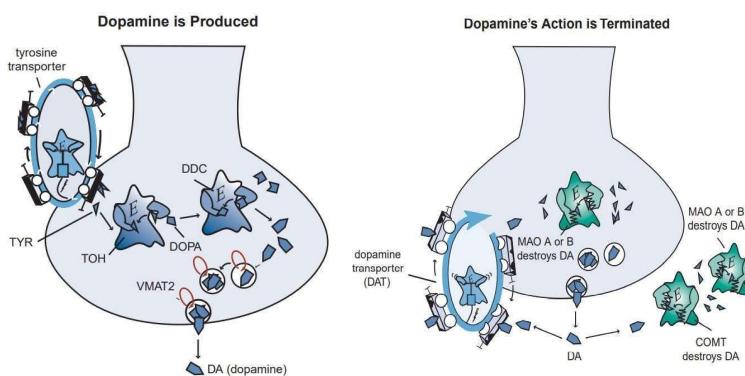
MAO-B yang terletak di mitokondria neuron presinap dan catechol-O-methyl-transferase (COMT) yang berada di luar terminal saraf presinaptik. Kedua enzim ini mengakibatkan norepinefrin tidak aktif. Kesalahan dalam pompa transport juga dapat menghentikan aktifitas norepinefrin. Norepinefrin juga memiliki pompa reuptake yaitu NE transporter yang berada di terminal saraf noradrenergic presinaptik. Begitu berada di dalam terminal saraf presinapti, NE bisa disimpan lagi untuk nantinya dipergunakan saat dibutuhkan, atau dihancurkan oleh enzim penghancur NE (Stahl, 2013). Aktifitas noradrenergik yang inadekuat, berkontribusi terhadap terjadinya depresi.



Gambar 3. Metabolisme Neurotransmisi Noradrenergik (Stahl, 2013)

### b. Neuron Dopaminergik

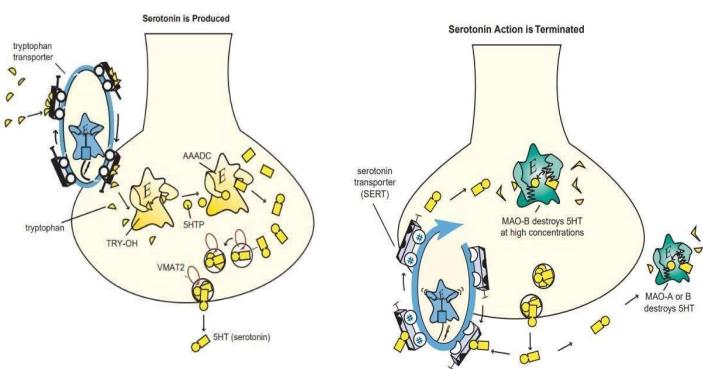
Neuron dopaminergik disintesis dari tirosin di terminal neuron dopaminergic. Asam amino tirosin diubah oleh enzim tyrosine hydroxylase (TOH) dan enzim DOPA decarboxylase (DDC). Dopamin kemudian dibawa ke vesikel sinaps, disimpan dan akan digunakan jika dibutuhkan. Dopamin dapat dihancurkan oleh enzim monoamine oxidase (MAO)-A, MAO-B dan catecholO-methyl-transferase (COMT) dan memiliki pompa reuptake yaitu DAT yang akan membawa dopamin dari celah sinaps untuk kembali dimasukkan ke dalam neuron presinaps (Stahl, 2013). Aktifitas dopamine yang berkurang, berkorelasi dengan terjadinya depresi.



Gambar 4. Metabolisme neurotransmisi dopamine (Stahl, 2013)

### c. Neuron Serotonergik

Serotonin (5HT) disintesis dari asam amino triptofan yang kemudian diubah oleh enzim tryptophan hydroxylase (TRY-OH) dan enzim aromatic amino acid decarboxylase (AAADC) menjadi 5HT. Serotonin kemudian diangkut oleh vesicular monoamine transporter (VMAT2) ke dalam vesikel presinaps. Serotonin dapat dihancurkan oleh enzim monoamine oxidase (MAO) dan dapat di reuptake ke dalam terminal neuron presinaps oleh serotonin transporter (SERT) (Stahl, 2013). Suatu analisis meta pada 5-HTT melaporkan bahwa aktifitas serotonin berkurang di otak tengah dan amigdala, yang berkorelasi dengan keparahan depresi. (Gryglewski, G, 2014)



Gambar 5. Metabolisme Neurotransmiter Serotonergik (Stahl, 2013)

Neurotransmiter monoamin ini akan dikeluarkan ke celah sinaps, untuk kemudian bekerja pada neuron presinaps dan post-sinaps, sehingga dapat mengatur regulasi emosi. Fungsi regulasi emosi ini diatur oleh kesimbangan antara availabilitas dan aktivitas reseptor neutrotransmiter. Reseptor 5-HT1B terletak pada presinaps dan mengatur keluarnya serotonin dengan inhibisi/ *feedback inhibition*, sedangkan reseptor 5-HT1A terletak pada neuron presinaps dan postsinaps untuk mengatur fungsi serotonin. Pada gangguan depresi, availabilitas serotonin di celah sinaps menurun. Hal ini disebabkan karena sensitifitas reseptor yang menurun, sehingga tidak terjadi inhibisi pengambilan kembali/ *reuptake* serotonin. Reseptor NE terletak pada presinaps dan berfungsi mengatur keluarnya norepinefrin dengan inhibisi. Pada pasien depresi, sensitifitas reseptor NE meningkat, sehingga kemampuan untuk mengeluarkan norepinefrin menurun (Krishnan dkk, 2016). Sebuah cabang dari hipotesis monoamine menunjukkan bahwa monoamine oxidase A (MAO-A), enzim yang memetabolisme monoamine, mungkin terlalu aktif pada orang yang depresi. Hal ini, pada gilirannya, akan menyebabkan penurunan kadar monoamine (Meyer JH, dkk, 2006).

### 4.2. Teori Neurotropik

Hipotesis neurotropik menyatakan bahwa depresi dapat disebabkan oleh turunnya sintesis protein yang terlibat dalam neurogenesis dan plastisitas sinaptik. Salah satu mekanisme yang telah

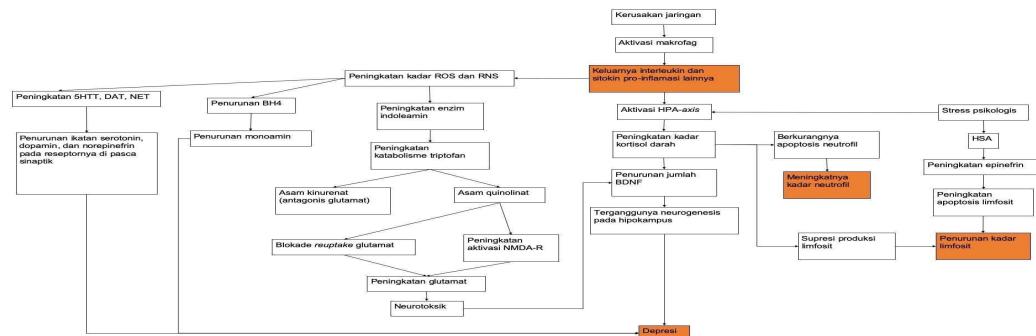
diusulkan sebagai tempat kemungkinan cacat dalam transduksi sinyal dari reseptor monoamina dalam depresi adalah gen target untuk faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF). Biasanya, BDNF menopang kelangsungan hidup neuron otak, tetapi di bawah tekanan, gen untuk BDNF dapat tertekan. Stres dapat menurunkan level 5HT, NE dan DA. Perubahan neurotransmitter monoamine bersama dengan jumlah BDNF yang berkurang dapat menyebabkan atrofi dan kemungkinan apoptosis neuron yang rentan di hippocampus dan area otak lainnya seperti prefrontal cortex. Konsep tentang atrofi hippocampal telah dilaporkan berkaitan dengan stres kronis dan depresi mayor. Hipokampus yang secara genetik lebih kecil telah dikaitkan dengan penurunan kemampuan untuk memproses trauma psikologis dan stres eksternal, dan kecenderungan selanjutnya untuk penyakit psikologis (Gilbertson, MW, dkk (2002)

Untungnya, beberapa kehilangan neuronal ini bisa reversible dengan cara pemulihuan transduksi sinyal yang berhubungan dengan monoamine oleh antidepresan, yang dapat meningkatkan BDNF dan faktor trofik lainnya dan berpotensi mengembalikan sinapsis yang hilang. Di beberapa area otak seperti hippocampus, tidak hanya sinaps yang berpotensi dipulihkan, tetapi ada kemungkinan bahwa beberapa neuron yang hilang bahkan mungkin digantikan oleh neurogenesis (Stahl dan Muntner, 2013).

#### 4.3. Teori Neuroimunomodulasi

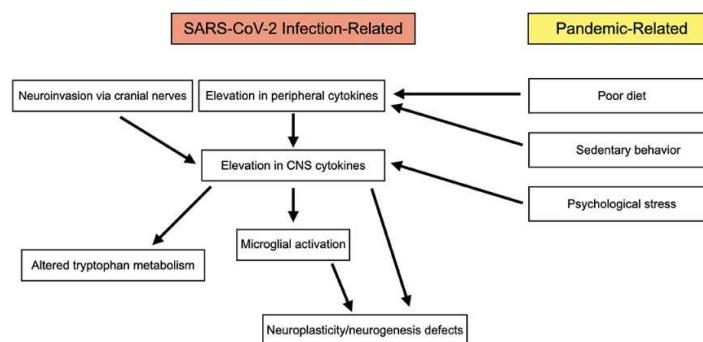
Inflamasi telah terbukti dan diteliti secara luas sebagai etiologi dari depresi (Nobis, 2020). Adanya infeksi intrakranial, stres psikologis, dan infeksi perifer dapat mempengaruhi sel mikroglia, astrosit, dan neuron untuk mengeluarkan sitokin. Sitokin ini dapat merangsang aktivasi HPA-axis dan kemudian menghasilkan kortisol. Selain itu, adanya stres psikologis juga dapat mengaktifkan HPA-axis. Kortisol yang berlebihan akan menyebabkan rusaknya dendrit, neurit, dan akson. Kerusakan ini berpengaruh terhadap berkurangnya BDNF yang akan berdampak terhadap terganggunya neurogenesis hipokampus sehingga menyebabkan depresi (Leonard, 2018). Sitokin inflamasi dapat meningkatkan stres oksidatif dengan menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS) dan Reactive Nitrogen Species (RNS). Spesies ini dapat mengurangi tetrahydrobiopterin (BH4) sehingga sintesis monoamin menurun. Di samping itu, sitokin inflamasi dapat meningkatkan ekspresi serotonin transporter (5-HTT), dopamin transporter (DAT), dan norepinephrine transporter (NET) sehingga kadar serotonin, dopamin, dan norepinefrin yang berikatan dengan reseptor pasca-sinaptik berkurang. ROS dan RNS akan meningkatkan aktivasi enzim idoleamin sehingga terjadi peningkatan katabolisme triptofan. Triptofan yang merupakan prekursor serotonin, dikatabolisme menjadi kynurenine. Kynurenine kemudian dipecah menjadi kynurenic acid dan quinolinic acid. Kynurenic acid merupakan antagonis reseptor glutamat. Quinolinic acid akan merngaktivasi reseptor glutamat

(N-methyl-d-aspartate (NMDA)) sehingga menstimulasi pengeluaran glutamat disertai dengan blokade reuptake glutamat. Akibatnya, jumlah glutamat akan meningkat dan bersifat neurotoksik. Hal ini akan menyebabkan berkurangnya BDNF sehingga ikatannya dengan reseptor tyrosine kinase receptor (TrkB) pun berkurang. Akibatnya, neurogenesis dan neuroplastisitas pun berkurang (Mega, 2021).



Gambar 6. Hubungan Neuroimunomodulasi dan Depresi (Mega, 2021)

#### Immunological Pathways Linking Depression and COVID-19



(Pamuller, A, 2021)

Gambar 7. Jalur Imunologi dan kaitannya Deprei dengan Covid-19

Gejala depresi dikaitkan dengan kadar vitamin D yang rendah sebelumnya (Song et al., 2016; Vidgren et al., 2018; Yao et al., 2018; Ceolin et al., 2020; Köhnke et al., 2020). Mehta dkk. (2021) memiliki hipotesis bahwa vitamin D dapat memicu serta mempertahankan gejala kejiwaan dan diharapkan dapat meringankan manifestasi kejiwaan pada COVID-19. Sebuah studi observasional di Roma menunjukkan bahwa kadar serum 25-hidroksivitamin D yang rendah secara signifikan terkait dengan tekanan psikologis yang lebih tinggi pada pasien dengan gangguan *mood* selama wabah COVID-19 (Di Nicola et al., 2020) (Ceolin G, 2021). Mekanisme terkait efek antidepresan vitamin D pada tingkat sel sedang diselidiki dalam studi eksperimental. *Vitamin D Receptor* (VDR) dan beberapa enzim sitokrom P450, yang bertanggung jawab untuk transformasi vitamin D menjadi

bentuk aktifnya, ditemukan di sel-sel otak dan di area otak yang terlibat dalam patofisiologi depresi (He et al., 2020). Status vitamin D yang optimal berpengaruh pada kejadian defisit neurotransmisi serotonergik dengan mengatur sintesis serotonin, yang berisiko terjadinya depresi (Sabir et al., 2018).

Kejadian depresi terkait disfungsi mitokondria dan peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif (*Reactive Oksigen Species/ ROS*) yang menginduksi ketidakseimbangan dan pengurangan produksi energi (adenosin trifosfat-ATP) (Caruso et al., 2019). Stres oksidatif mengaktifkan beberapa faktor transkripsi, seperti faktor nuklir kappa B (NF- $\kappa$ B) yang mengarah pada produksi sitokin pro-inflamasi dan molekul inflamasi lainnya yang bertindak sebagai penginduksi kuat *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) (Morris dan Berk, 2015).

Inflamasi juga menyebabkan depresi melalui banyak mekanisme seperti perubahan dalam pembentukan *transmitter* kunci seperti serotonin dan peningkatan pensinyalan Ca<sup>2+</sup> (Leonard dan Maes, 2012; Berridge, 2017). Juga, disfungsi pada target mekanistik pensinyalan rapamycin (mTOR) dapat menyebabkan produksi ROS dan penghambatan mTOR meningkatkan pensinyalan *sirtuin* yang berkontribusi pada integritas mitokondria (Mocayar Marón et al., 2020). Vitamin D dan melatonin berbagi jalur pensinyalan umum yang memediasi fungsi mitokondria homeostatik, mencakup *downregulasi* jalur mTOR, iNOS, dan NF- $\kappa$ B yang terlibat dalam peningkatan stres oksidatif dan kerusakan sel. Juga, Vitamin D dan melatonin menurunkan stres oksidatif dengan meningkatkan regulasi jalur sirtuin 1 (SIRT-1) dan adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) dan mengaktifkan jalur pertahanan antioksidan melalui ekspresi protein antioksidan. Jalur ini sangat penting untuk menghindari respons inflamasi abnormal yang terkait dengan stres oksidatif dan apoptosis (Mocayar Marón et al., 2020).

Dalam uji klinis acak (RCT), Vellekkatt et al. (2020), Alghamdi dkk. (2020), dan Alavi dkk. (2019) mengamati pengurangan gejala depresi setelah suplementasi vitamin D pada pasien dengan berbagai tahap depresi. Meta-analisis sebelumnya dengan RCT menunjukkan bahwa suplementasi dengan vitamin D (dosis 800 I.U. dosis harian) memiliki efek positif jika dibandingkan dengan efek antidepresan (Spedding, 2014). Tapi, meta-analisis terpisah tidak mendukung bukti ini pada orang dewasa dan menunjukkan bahwa variabilitas atribut metodologis studi yang termasuk dalam meta-analisis (perbedaan dosis vitamin D, waktu durasi intervensi, dan penilaian depresi) bisa mempengaruhi kesimpulan (Gowda et al., 2015).

Terlepas dari perbedaan efek suplementasi vitamin D untuk mengobati depresi, ketika efek pencegahan dari konsentrasi vitamin D yang memadai diselidiki dalam studi observasional, hasilnya menunjukkan perbaikan. Dua tinjauan sistematis dan meta-analisis dengan studi epidemiologi berbasis populasi (Ju et al., 2013; Li et al., 2019) menunjukkan hubungan antara serum 25(OH)D dan

risiko depresi adalah peningkatan 10 ng/mL dalam konsentrasi serum vitamin D memiliki efek perlindungan terhadap depresi (Ceolin G, 2021).

Vitamin D memainkan peran penting dalam fungsi perbaikan (*restoration*) kesehatan mental. Kadar vitamin D yang rendah berkorelasi dengan gangguan *mood*. Hal ini merekomendasikan merekomendasikan agar pasien melakukan monitoring kadar serum vitamin D dan menggunakan suplemen vitamin D secara teratur jika kadar dibawah optimal selama pandemi dengan tujuan mencegah timbulnya gangguan terkait psikiatri (Aman, N, 2021).

Tabel 1. Daftar Penelitian Mengenai Efek Suplementasi Vitamin D pada Depresi

Peneliti	Subyek (n)	Pemberian Vitamin D/ hr	Basal level Vitamin D	Post Intervensi level vitamin D	Waktu (Minggu)	Instrumen dan Baseline Score	Terapi Utama	Nilai p
Zhang and cols., 2018	123 manusia (umur di atas 18 tahun)	14285 ui	GD 22,9 (7,1) ng/ml GP 24,5 (— 6) ng/ml	GD 27,1 (8,3) ng/ml GP 23,6 (8,1) ng/ml	8	BDI-II GD 24,6 (13,1) GP 23,3 (10,5)		0,38
De Koning EJ and cols., 2019	155 manusia (umur 60-80 tahun)	1.200 ui	GD 46 [32,5-57] nmol/L GP 44 [36- 55,25] nmol/L	GD 43,48 ± 9,5 nmol/L GP 25,9 ± 15,3 nmol/L (13,26 y 12,6 ng/ml respectively)	48	CES-D GD 22 GP 21		0,82
Alavi NM and cols., 2019	78 manusia (umur di atas 60 tahun)	7.142 ui	GD 22,57 ± 6,2 ng/ml GP 21,2 ± 5,8 ng/ml	GD 43,48 ± 9,5 ng/ml GP 25,9 ± 15,3 ng/ml	8	GDS-15 GD9,25 (2,4) GP 8,9 (2,3)		0,0001
Omidian M and cols., 2019	66 manusia (umur diatas 30 th)	4.000 ui	GD 15,5 ± 8,8 ng/ml GP 14,6 ± 11,4 ng/ml	GD 32,2 ± 8,9 ng/ml GP 23,1 (7,5) ng/ml	12	BDI-II GD 15,2 (9,6) GP 15,5 (11,2)		0,02
Wang Y and cols., 2016	726 manusia	7.142 ui	GD 21,9 ± 4,1 ng/ml GP 23,2 ± 5,8 ng/ml	GD 41,3 (13,7) ng/ml GP 23,1 (7,5) ng/ml	52	BDI-II GD 22,7 (4,3) GP 21,9 (5,4)		0,06
Hansen and cols., 2019	62 manusia (umur 18-65 tahun)	2.800 ui	GD 43,2 (24,6) nmol/L (24,1) nmol/L	GD 94,5 (30,0) nmol/L GP 44,3 (25,0) nmol/L (12,4 y 12,7 ng/ml nmol/L respectively)	12	HAM-17 GD 18,4 (5,73) GP 18,0 (6,01)		0,73

Sepehrmanesh Z and cols., 2016	36 manusia (umur 18-65 tahun)	7.142 ui	GD 13,6 ± 7,9 µg/L (ng/ml) GP 9,2 ± 6,0 µg/L (ng/ml)	GD 8,3 ± 4,0 ng/ml GP 34,0 ± 9,1 ng/ml	8	BDI GD 25,2 (9,2) GP 28,5 (10,8)	0,06	
andsen TB and cols., 2014	34 manusia (umur 18-65 tahun)	2.800 ui	68,3 nmol/L ng/ml	(25,3) (19,6)	Not available	12	SIGH-SAD GD 18,56 (8,25) GC 18,67 (8,25)	1,00
Marsh WK and cols., 2017	33 manusia (umur 18-70 tahun)	5.000 ui	GD 19,2 ng/ml GP 19,3 ng/ml	(5,8) INCREASE GD 9,9 ± 8,2 ng/ml GP 1,3 ± 4,3 ng/ml	12	MADRS GD 21,3 (6,4) GP 22,8 (6,9)	0,89	
Rouhi M and cols., 2018	80 primiparous women MA: 24	1.000 ui	Not valued	Not available	24	EPDS GD 15,05 GP 15,27	0,001	

## **Hubungan defisiensi vitamin D terhadap kejadian depresi pada pasien COVID-19**

Di antara gejala neurologis umum lainnya, pasien COVID-19 juga sering mengalami depresi. Depresi dan stres yang disebabkan oleh COVID-19 mengurangi sistem kekebalan tubuh dan memperburuk infeksi. SARS-CoV-2 menyebar langsung dan tidak langsung ke SSP, menyebabkan mikroglia *over-activation*, dan menghasilkan sitokin inflamasi.

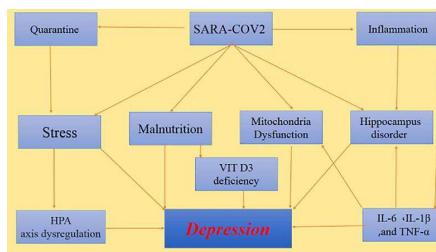
Vitamin D adalah salah satu vitamin yang paling penting untuk fungsi SSP normal. Bentuk aktif vitamin D memainkan peran protektif di otak dengan menurunkan konsentrasi kalsium di neuron, dan reseptor vitamin D (VDR) terdeteksi di banyak bagian otak. Reseptor vitamin D terdapat di hipokampus, dan defisiensi vitamin D berhubungan dengan penurunan volume hipokampus. Vitamin D juga memfasilitasi produksi serotonin di otak. Vitamin D dapat melindungi progenitor saraf hipokampus terhadap efek negatif glukokortikoid, yang tinggi pada depresi kronis. Selain itu, Vitamin D menunjukkan efek neuroprotektifnya di hipokampus, terutama melalui sifat antioksidan dan anti-inflamasinya. Vitamin D3 juga menunjukkan perlindungan saraf terhadap neurotoksisitas yang diinduksi kalsium di hipokampus. Hubungan antara depresi dan kekurangan vitamin D telah dibuktikan dalam banyak penelitian. Orang dengan kekurangan vitamin D lebih rentan terhadap depresi. Sebuah studi meta-analisis mengkonfirmasi hubungan ini. Magnesium penting untuk fungsi psikomotor pada depresi berat, dan efektif dalam pengobatan depresi melalui glutamat, dan beberapa sistem neurotransmitter. Selain itu, hubungan negatif telah terdeteksi antara seng dan depresi. Ada hubungan terbalik yang signifikan antara tingkat rata-rata vitamin D dan infeksi COVID-19 di negara-negara Eropa. Penelitian telah menunjukkan korelasi antara kadar vitamin D dan tingkat keparahan dan kematian COVID-19. Peran vitamin D dalam mengurangi infeksi saluran pernapasan virus akut dan pneumonia melalui penghambatan langsung replikasi virus atau sifat anti-inflamasi telah ditetapkan. Suplementasi vitamin D telah terbukti aman dan efektif melawan infeksi saluran pernapasan akut. Oleh karena itu, orang dengan defisiensi vitamin D selama pandemi harus mengonsumsi suplemen vitamin D untuk mempertahankan konsentrasi darah yang optimal. Vitamin D juga dapat berguna dalam koreksi depresi yang disebabkan oleh COVID-19 (Mohammadkhani Zadeh, A, 2021).

Kondisi *Serious Mental Disorder* (SMD) memiliki risiko defisiensi vitamin D yang lebih tinggi (VIT-D). Tinjauan komprehensif untuk memeriksa pentingnya VIT-D bagi kesehatan masyarakat dan kesehatan mental masyarakat selama berlangsung Pandemi COVID-19, bertujuan khusus, menguji efikasi suplementasi VIT-D untuk kedua kondisi. Dalam hal SMD, bukti studi laboratorium dan observasional menunjukkan beberapa hubungan antara defisiensi VIT-D dengan depresi. Mengenai infeksi COVID-19, berdasarkan bukti prinsip, VIT-D dapat memberikan pertahanan yang baik terhadap infeksi itu sendiri dan terhadap perjalanan klinis yang merugikan. Tapi data dari studi observasional dan studi intervensi awal, membuktikan bahwa VIT-D dapat mengurangi

perjalanan klinis infeksi COVID-19 dari pada risiko infeksi di tempat pertama. Dari sudut pandang kesehatan masyarakat dan kesehatan mental masyarakat, untuk individu dengan SMD, manfaat VIT-D optimasi melalui suplementasi tampaknya lebih besar dari pada risikonya. Suplementasi VIT-D, namun, tidak boleh menggantikan vaksinasi atau perawatan medis untuk infeksi COVID-19 (Werneke, U, 2021).

### 1.1.COVID-19, Inflammasi dan Depresi

COVID-19 menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem, termasuk pernapasan, pencernaan, ginjal, dan SSP. Di antara gejala neurologis umum lainnya, pasien COVID-19 juga banyak yang mengalami depresi. Depresi dan stres yang disebabkan oleh COVID-19 mengurangi sistem kekebalan tubuh dan memperburuk infeksi. SARS-CoV-2 menyebar langsung dan tidak langsung ke SSP, menyebabkan mikroglia over-aktivasi, dan menghasilkan sitokin inflamasi. Badai sitokin merusak BBB dan memperburuk peradangan. Hal ini pada akhirnya akan menyebabkan apoptosis di berbagai area sistem saraf, terutama hipokampus. Tingkat keparahan depresi tergantung pada tingkat sitokin pro-inflamasi, terutama IL-6. Peningkatan kadar kortisol, perubahan aksis HPA, kerusakan mitokondria, defisiensi vitamin D3, dan malnutrisi adalah beberapa faktor yang terlibat dalam perkembangan depresi setelah infeksi SARS-CoV-2. Memahami mekanisme dan faktor yang terlibat dalam perkembangan depresi pada SARS-CoV-2 merupakan faktor penting dalam menemukan strategi terapi dasar dan tepat untuk pengobatan pasien yang terinfeksi (Mohammadkhaniyadeh, A, 2021).



Gambar 2. Mekanisme sentral yang terlibat dalam depresi yang diinduksi COVID-19

Masuknya COVID-19 ke dalam SSP menyebabkan aktivasi mikroglia yang tidak terkontrol, yang menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1B), oksida nitrat, prostaglandin E2, dan radikal bebas di otak. Dalam kasus respon imun yang parah (badai sitokin), kerusakan destruktif pada sawar darah otak terjadi, menyebabkan lebih banyak faktor inflamasi memasuki SSP dan melepaskan lebih banyak sitokin dari mikroglia ke SSP. Di antara sitokin pro-inflamasi, IL-6 (anggota penting dari badai sitokin) meningkat selama infeksi SARS-CoV-2 dan memainkan peran penting dalam patogenesis depresi pada pasien COVID-19. Konsentrasi IL-6 mungkin secara

langsung berhubungan dengan tingkat keparahan depresi pada pasien yang terinfeksi. Peradangan yang disebabkan oleh COVID-19 juga dapat meningkatkan produksi radikal bebas dan menurunkan tingkat total glutathione, yang sebelumnya telah terdeteksi pada pasien dengan gangguan depresi mayor (MDD). Sitokin pro-inflamasi juga memainkan peran penting dalam mengatur respons terhadap stres dan neurogenesis di SSP karena mereka menghancurkan dukungan neurotropik, mengubah pelepasan glutamat, dan meningkatkan stres oksidatif. Akhirnya, sitokin ini menyebabkan sitotoksitas, kehilangan neuron, penurunan neurogenesis, dan komplikasi neurologis pada depresi.

### **1.2.COVID-19, Gangguan Mitokondria, dan Depresi**

Mitokondria dirusak oleh COVID-19 baik secara langsung oleh pembajakan organel untuk transkripsi genom virus atau secara tidak langsung dengan meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan produksi ROS. Secara langsung, COVID-19 menginduksi lokalisasi transkrip RNA atau RNA itu sendiri di mitokondria sel inang, memanipulasi fungsi mitokondria. Pada pasien dengan sitokin inflamasi COVID-19, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, menghambat fosforilasi oksidatif mitokondria dan produksi ATP serta meningkatkan produksi ROS, yang dapat menyebabkan gangguan fungsi dan dinamika mitokondria yang pada akhirnya menyebabkan apoptosis dan kematian sel. Mitokondria sangat sensitif terhadap stres oksidatif. Peningkatan peradangan di otak akibat COVID-19 menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan mitokondria. Disfungsi mitokondria berkontribusi pada patogenesis banyak penyakit, termasuk depresi. Jadi, disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh COVID-19 mungkin merupakan mekanisme depresi akibat COVID-19. Sitokin inflamasi memberikan bagian dari efek neurodegeneratif mereka dengan mengganggu transportasi aksonal mitokondria. Kinesis dan dynein adalah protein motorik yang diperlukan untuk transportasi mitokondria dan dipengaruhi oleh Coronavirus.

### **1.3.COVID-19, Gangguan Hipokampus, dan Depresi**

Sementara infeksi human coronavirus (HCoV) tampaknya menyebar dengan cepat ke seluruh SSP, lebih terkonsentrasi di lobus temporal. Beberapa penelitian menunjukkan kerentanan hippocampus terhadap HCoV disertai dengan pengurangan neuron di area CA1 dan CA3 dan efek merugikan pada pembelajaran dan memori spasial. Kerentanan spesifik hipokampus terhadap infeksi virus pernapasan lainnya, seperti virus influenza, telah diamati sebelumnya pada tikus. Dalam penelitian ini, virus influenza mengubah morfologi dan fungsi hipokampus dan mengurangi memori spasial hipokampus dan LTP. Bahkan jika COVID-19 tidak masuk ke SSP, hipoksia parah yang disebabkan oleh keterlibatan sistem pernapasan bisa cukup untuk merusak hipokampus. Depresi yang disebabkan oleh COVID-19 dapat memperburuk kerusakan hipokampus pada COVID-19. Memang, hippocampus adalah struktur paling menarik di otak untuk studi yang berkaitan dengan depresi.

Penelitian telah menunjukkan bahwa gangguan depresi berhubungan dengan penurunan jumlah neuron dan sel glial serta penurunan volume beberapa area SSP, terutama di hipokampus. Seorang pasien dengan riwayat depresi menunjukkan penurunan volume hipokampus yang signifikan. Frekuensi dan durasi periode depresi juga berhubungan dengan penurunan volume hipokampus. Karena pasien yang diobati dengan MDD memiliki volume hipokampus yang lebih besar daripada yang tidak diobati, pengobatan klinis tampaknya terkait dengan kembalinya perubahan struktural normal. Penurunan plastisitas sinaptik hipokampus dan neurogenesis, serta neurodegenerasi dan pengurangan volume hipokampus karena faktor-faktor seperti peradangan atau pengurangan neurotropin, berkontribusi terhadap perkembangan gejala depresi. BDNF memainkan peran kunci dalam pertumbuhan, pematangan, dan kelangsungan hidup neuron dan plastisitas sinaptik di hipokampus. Stres mengurangi BDNF hipokampus dan mengganggu kelangsungan hidup neuron. Hipokampus yang rusak tidak dapat mengatur (menghambat) aksis HPA secara memadai sehingga memungkinkan tingkat kortisol yang tinggi bertahan, yang kemungkinan terjadi pada penyakit infeksi COVID-19. Penurunan neurogenesis hipokampus adalah mekanisme lain yang mungkin untuk efek merugikan dari sitokin proinflamasi. Neurogenesis telah terlibat sebagai mekanisme kontribusi kunci dalam patofisiologi dan pengobatan depresi (Mohammadkhaniyadeh, A, 2021).

## 2. Cara kerja vitamin D terhadap depresi

### 2.1. Vitamin D dan Teori Monoamin

Hipotesis neurotransmisi monoamin klasik menunjukkan bahwa defisiensi monoamin dapat menjadi penyebab depresi. Kekurangan vitamin D dapat mempengaruhi sintesis 5-HT, yang menyebabkan perkembangan abnormal pada otak dan neuron serotonergik. Selain itu, 5-HT juga bekerja pada hipokampus, dimana pembentukan neuron baru dan plastisitas sinaptik dikaitkan sebagai faktor yang mungkin dalam pengembangan dan pengobatan depresi. VDR (*Vitamin D Receptor*), diekspresikan dalam neuron dopaminergik di hipokampus manusia dan tikus, substansia nigra dan korteks prefrontal, yang terlibat dalam depresi. Ekspresi VDR di substansia nigra dapat menunda diferensiasi sel DA dan dapat menyebabkan defisit perilaku yang dimediasi DA pada defisiensi vitamin D, dan selanjutnya menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dapat mempengaruhi perkembangan neuron dopaminergik dan memiliki implikasi serius untuk perkembangan depresi. Oleh karena itu, pemberian suplementasi vitamin D dapat dikaitkan dengan depresi secara langsung atau tidak langsung dengan mempengaruhi kadar 5-HT, DA dan NE (Geng, 2019).

## 2.2. Vitamin D dan Teori Neurotropik

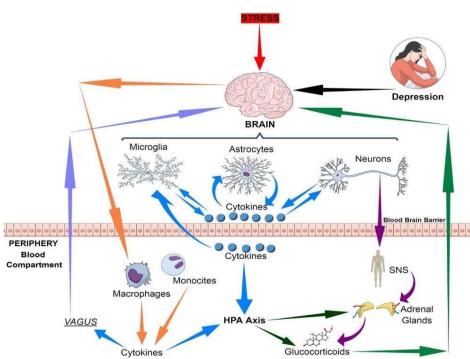
Reseptor vitamin D ( $VDR_s$ ) awalnya ditemukan di sistem saraf pusat (SSP) oleh studi imunohistokimia, memberikan petunjuk nyata bahwa vitamin D mungkin memiliki peran dalam fungsi otak. Enzim pengaktif VDR dan vitamin D 1-alfa-hidroksilase didistribusikan secara luas di beberapa wilayah otak dan di berbagai jenis sel, terutama di neuron di amigdala dan sel glial di hipotalamus, sehingga menambah bukti lebih lanjut untuk hipotesis bahwa pensinyalan vitamin D mungkin terlibat dalam patofisiologi kelainan neuropsikiatri. VDR tersebar luas ke seluruh otak, terutama di zona neuroepitel dan proliferasi, sedangkan ekspresi tidak terbatas pada daerah ini. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa  $1,25(OH)_2D_3$  bisa melewati sawar darah-otak untuk mengikat ke VDR di wilayah otak tertentu, termasuk hipokampus, yang meningkatkan kemungkinan bahwa vitamin D terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam fungsi otak dan kognitif. Sementara itu, struktur hipokampus dapat mengontrol memori, fungsi emosional dari wilayah otak lain, dan atrofi dari hipokampus dan struktur limbik lainnya. Selain itu, kelainan struktur hipokampus juga telah dibuktikan dapat terjadi pada manusia ketika mereka menderita depresi kronis. Hipokampus memainkan peran kunci dalam mekanisme depresi, oleh karena itu penemuan VDR di dalam hipokampus telah mendorong banyak peneliti untuk mempelajari efek vitamin D pada struktur atau fungsi hipokampus pada hewan pengerat. Sejumlah penelitian juga telah dilakukan dengan kultur sel hipokampus secara *in vitro*, dan bahkan pada otak hewan pengerat dewasa secara *in vivo*, dan hasilnya menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dapat mengubah struktur atau fungsi selama perkembangan hipokampus (Geng, 2019).

Semakin banyak bukti mengungkapkan bahwa vitamin D adalah modulator kuat dari ekspresi agen neurotropik, seperti NGF (*nerve growth factor*), *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) dan neurotropin (NT-3). Faktor neurotropik sangat penting untuk kelangsungan hidup, pertumbuhan dan migrasi neuron, yang menggunakan fungsi biologisnya dengan menggabungkan reseptor kinase terkait tropomiosin (Trk) serumpun, termasuk NGF/TrkA, BDNF/TrkB, NT-3/TrkC dan reseptor neurotrophin p75 (P75NTR) yang umum. Sebuah badan penelitian ekstensif telah menunjukkan bahwa  $1,25(OH)_2D$  dapat meningkatkan ekspresi BDNF, NGF dan NT-3 di otak, sehingga memberikan bukti lebih lanjut bahwa vitamin D dapat memodulasi kelangsungan hidup saraf dan diferensiasi selama perkembangan. BDNF memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup jangka panjang, diferensiasi, dan fungsi neuron yang baru di hipokampus dewasa. Oleh karena itu, memulihkan kadar BDNF dapat bermanfaat untuk pengobatan depresi. Neurogenesis juga penting untuk depresi, menunjukkan bahwa penemuan ligan TrkB mungkin membuka jalan baru untuk pengobatan penyakit ini. NT-3 dan NT-4 sangat penting untuk kelangsungan hidup neuron yang

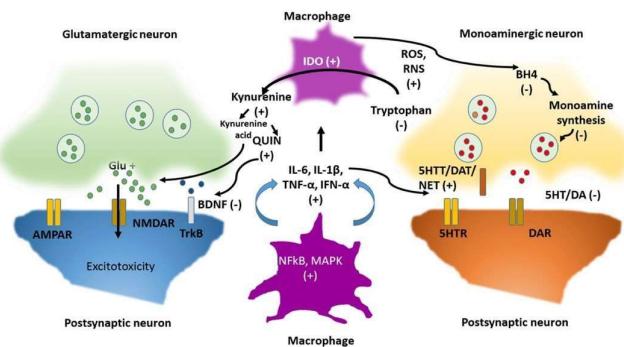
berkembang, termasuk proliferasi dan diferensiasi sel saraf progenitor, sehingga secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi depresi. Oleh karena itu, vitamin D dapat memodulasi agen neurotropik, fungsi abnormal yang diyakini terkait dengan berbagai penyakit kejiwaan (Geng, 2019).

### 2.3. Vitamin D dan Teori Neuroimunomodulasi

Dengan minat yang berkembang pada vitamin D, efek farmakologis baru vitamin D pada penyakit autoimun dan peradangan telah ditemukan. Vitamin D memiliki berbagai efek pada sistem imun, terutama sebagai anti inflamasi. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , pengatur transkripsi kunci dari komponen sistem kekebalan, dapat menghambat aktivasi abnormal dari sistem kekebalan, sehingga memiliki efek neuroprotektif. Penelitian telah menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dapat meningkatkan penanda inflamasi pada tikus depresi yang diinduksi stres ringan kronis (CMS), khususnya interleukin (IL) -1 dan IL-6. Dengan demikian, kekurangan vitamin D dapat menyebabkan peradangan. Namun, mekanisme yang mendasari tidak dipahami dengan jelas. Suplementasi vitamin D dapat mengurangi peningkatan  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  melalui saluran CRAC dan P2X<sub>7</sub> dan dapat menurunkan ekspresi permukaan sel reseptor P2X<sub>7</sub> pada penyakit ginjal kronis dini (CKD). Seperti dalam sebuah penelitian, kekurangan vitamin D memperburuk gejala depresi yang disebabkan oleh aktivasi P2X<sub>7</sub>R / NLRP<sub>3</sub>; oleh karena itu, ada kemungkinan vitamin D dapat memainkan peran neuroimunologis dengan mengatur aktivitas dan ekspresi P2X<sub>7</sub>R, sehingga mencegah aktivasi sistem kekebalan yang berlebihan yang disebabkan oleh stres jangka panjang, melindungi sel saraf dan menghasilkan efek antidepresan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut terkait dengan mekanisme potensial penting ini sangat diperlukan. Selain itu, ia juga menghambat produksi IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IP-10 pada monosit/makrofag. (Geng, 2019).



Gambar 9. Hubungan antara stress, otak, dan sitokin inflamasi (Leonard, 2018)



Gambar 10. Mekanisme sitokin inflamasi berefek pada otak, sistem glutamat, monoamin, dan BDNF (Adzic et al., 2018).

### 3. Suplementasi Vitamin D dalam tatalaksana depresi pada pasien COVID-19

#### 3.1. Vitamin D dan pasien Covid-19

Sebuah penelitian di Indonesia menemukan terdapat kadar serum vitamin D yang rendah (hipovitaminosis D) pada hampir semua pasien dalam rangkaian kasus COVID-19. Sebuah penelitian di Spanyol menunjukkan bahwa 82,2% dari pasien COVID-19 terlihat kekurangan vitamin D secara klinis, bahkan dalam bentuk klinis yang parah. Pasien-pasien tersebut juga memperlihatkan penanda inflamasi yang meningkat, yaitu D-dimer dan feritin (Aman, N, 2021).

Sintesis vitamin D dari sinar matahari tidak terjadi akibat *lockdown* dan langkah jaga jarak sosial yang diberlakukan oleh pemerintah di seluruh dunia selama pandemi COVID-10. Sintesis vitamin D endogen dimulai di kulit ketika 7-dehydrocholesterol (7-DHC) diubah menjadi pre-vitamin D3 dan kemudian vitamin D3 [25(OH)D3]. Ini diangkut melalui sirkulasi darah oleh pengikatan vitamin D protein (VDBP) ke hati, ginjal, dan otak, yang dapat diubah dalam bentuk aktifnya [1,25(OH)2D3].

Di otak, efek biologis 1,25(OH)2D3 sebagian besar dimediasi oleh reseptor vitamin D (VDR) melalui mekanisme genomik, yang mempengaruhi beberapa aspek metabolisme serotonin, seperti peningkatan sintesis serotonin melalui induksi ekspresi gen triptofan hidroksilase 2 (TPH2); mempengaruhi ekspresi serotonin reuptake transporter (SERT) dan tingkat monoamine oksidase-A (MAO-A), yang bertanggung jawab atas katabolisme serotonin dan secara tidak langsung dapat mengatur sintesis melatonin yang meningkatkan sirkadian irama. Mekanisme ini dapat terganggu selama isolasi sosial yang diakibatkan pengurangan vitamin D karena paparan sinar matahari yang rendah selama pandemi, yang dapat berkontribusi pada perkembangan gejala depresi (Ceolin, G, 2021).

Penelitian di berbagai negara menunjukkan munculnya krisis kesehatan mental, dengan peningkatan dramatis jumlah depresi psikopatologi dan kecenderungan bunuh diri. Kekurangan

vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian ini serta respon individu terhadap stres. Banyak studi telah membahas hubungan antara rendahnya konsentrasi serum vitamin D dan gejala depresi, yang menunjukkan bahwa kadar konsentrasi vitamin D serum yang memadai memiliki efek perlindungan terhadap gejala depresi. Vitamin D berkontribusi pada peningkatan neurotransmisi serotonergik dengan mengatur metabolisme serotonin, yang dapat mempengaruhi perkembangan gejala depresi.

Dalam hubungan antara 25(OH)D dan COVID-19, di mana vitamin D berkontribusi untuk mengurangi derajat keparahan penyakit yang disebabkan oleh COVID-19 (Bergman, 2020; Jakovac, 2020; Marik et al., 2020; Mitchell, 2020; Panarese dan Shahini, 2020). Vitamin D memberikan efek perlindungan terhadap infeksi pernapasan, karena imunomodulatornya dan peran sebagai anti-inflamasi (Zhou et al., 2019; Bergman, 2020; Mitchell, 2020; Panarese dan Shahini, 2020). COVID-19 mempengaruhi sistem kekebalan neuroendokrin berfungsi menekan aktivitasnya. Sistem kekebalan neuroendokrin terlibat dalam respon stres dan strategi coping (Nami dkk., 2020). Satu studi in vitro menunjukkan bahwa bentuk aktif vitamin D, calcitriol, menunjukkan aktivitas bermakna yang signifikan terhadap SARS-CoV-2 dalam sel ginjal monyet hijau Afrika, manusia sel hepatoma, dan sel epitel hidung manusia (Mok et al., 2020).

Teshome dkk. (2021) menemukan bahwa kondisi defisiensi vitamin D menyebabkan 80% lebih besar untuk terkena infeksi COVID-19 (OR = 1,80; 95% CI = 1,72-1,88) (Bassatne et al., 2021) (Celion, G, 2021). Status vitamin D berhubungan dengan efek antivirus secara langsung. Covid-19 memiliki tingkat kematian yang tinggi dan berdampak pada seluruh populasi dunia, dengan sindrom pernapasan akut yang parah sebagai penyebab utama kematian. Vitamin D dapat secara memadai memodulasi dan mengatur respons imun dan oksidatif terhadap infeksi COVID-19 (Yisak, et al, 2020).

### 3.2. Penentuan vitamin D

Saat ini, untuk diagnosis defisiensi vitamin D, dokter atau ahli kesehatan akan menanyakan pola makan dan waktu yang dihabiskan di bawah sinar matahari. Setelah itu, dokter akan memerintahkan tes darah 25(OH)D untuk memeriksa kadar vitamin D dalam tubuh Anda. Sejumlah rumah sakit dan laboratorium sudah menyertakan pengujian vitamin D sebagai bagian dari pengujian klinis rutin, dan kadar vitamin D juga merupakan item pengujian untuk pemantauan obat terapeutik. Ada berbagai pengujian yang digunakan untuk mengukur 25(OH)D, seperti immunoassay, uji elektrokimia dan uji kromatografi yang menggunakan detektor yang berbeda, misalnya, ultraviolet (HPLC-UV) atau spektrometri massa tandem (LCMS/MS). Immunoassay, seperti uji total Siemens ADVIA Centaur Vitamin D dan uji total Roche Elkesys Vitamin D, tidak dapat membedakan

25(OH)D dari analog atau metabolitnya, sehingga menunjukkan bahwa pengujian ini kurang spesifik. Uji grafik kromato, seperti LCMS/MS, dianggap sebagai standar emas dengan keuntungan memiliki sensitivitas dan spesifikasi yang tinggi dan kemampuan untuk mengukur 25(OH)D<sub>2</sub> dan 25(OH)D<sub>3</sub> secara bersamaan. Pengukuran konsentrasi akurat, tetapi LC-MS/MS adalah pengujian yang sangat rumit, sehingga tidak cocok untuk penggunaan klinis rutin oleh rumah sakit atau laboratorium untuk sampel serum. Oleh karena itu, ketidakkonsistenan di antara berbagai kesimpulan mengenai apakah kekurangan vitamin D merupakan penyebab depresi mungkin disebabkan oleh ketidakkonsistenan metode kuantitatif, yang membuat data sulit dipahami (Geng, 2019).

Akurasi yang tidak memadai pada beberapa teknik metode yang digunakan untuk mengukur 25(OH)D tidak hanya menghambat kemampuan untuk menginterpretasikan data dalam perawatan pasien dan penelitian kesehatan masyarakat tetapi juga diagnosis dan pengobatan hipovitaminosis D. Untuk memecahkan masalah perbedaan antar laboratorium dan antar pengujian, upaya standarisasi vitamin D terus berlangsung, dan Program Standardisasi Vitamin D didirikan pada tahun 2011. Karena upaya ini, Institut Standar dan Teknologi Nasional, bekerja sama dengan Kantor Suplemen Makanan AS (ODS), telah mengembangkan Bahan Referensi Standar (SRM 2972 dan 972), dan bahan ini telah disertifikasi oleh Prosedur Bahan Referensi (RMPS) untuk pengujian 25(OH)D dalam serum manusia. Berdasarkan studi evaluasi metode pada versi tidak lanjut baru dari pengujian kemiluminesens (CLIA) dan pengujian immunoabsorben terkait enzim (ELISA), kedua metode ini sesuai dengan NIST SRM 2972, dan metode LC-MS/MS sesuai dengan NIST SRM 972a yang baru. Konsentrasi 25(OH)D<sub>2</sub> dan 25(OH)D<sub>3</sub> diukur, dengan jumlah tersebut memberikan konsentrasi total serum 25(OH)D. Meskipun Standar NIST SRM 972a yang baru adalah metode pengukuran dan penilaian yang relatif akurat, berbagai perbedaan (misalnya, wilayah, etnis, dan pola makan) dapat menyulitkan untuk menentukan apakah kadar vitamin D normal. Meskipun masih banyak kekurangan dalam metode penentuan, penggunaannya masih dapat memberikan gambaran tentang kadar 25(OH)D, yang bermanfaat untuk pencegahan dan pengobatan depresi pada beberapa individu (Geng, 2019).

### **3.3. Suplementasi vitamin D**

Tidak ada kesepakatan mutlak mengenai kisaran konsentrasi serum 25(OH)D yang normal. Ulasan terbaru melaporkan bahwa anak-anak, orang muda, orang paruh baya, dan orang lanjut usia di seluruh dunia, terutama individu yang depresi, semuanya berisiko mengalami kekurangan vitamin D. Berdasarkan semua informasi yang telah dikumpulkan, sebagian besar ahli sekarang setuju bahwa kadar 25(OH)D <20 ng/ml mengindikasikan kekurangan vitamin D dan kekurangan vitamin D. Banyak ahli yang dewasa ini mengatakan bahwa kadar ideal untuk 25(OH)D adalah yang >30 ng/ml.

Dengan penuaan, kemampuan kulit untuk mensintesis vitamin D secara signifikan berkurang. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kapasitas kulit untuk mensintesis vitamin D pada usia 70 tahun berkurang lebih dari 50% dibandingkan pada usia 20 tahun. Namun, penuaan tidak mempengaruhi penyerapan vitamin D di usus, oleh karena itu, suplementasi vitamin D sangat dibutuhkan untuk mengurangi risiko penyakit yang berhubungan dengan vitamin tersebut (Geng, 2019).

Suplementasi vitamin D yang dikombinasikan dengan fluoxetine lebih efektif dalam mengurangi gejala depresi pasien dengan depresi pada populasi umum daripada (pemberian) fluoxetine saja. Kemanjuran suplementasi vitamin D dalam depresi telah menimbulkan banyak minat. Dalam tiga studi pendahuluan, suplementasi vitamin D memiliki efek positif pada kesehatan, dan gejala depresi membaik ketika dosis tinggi vitamin D (100 µg D3 setiap hari) diberikan selama satu sampai dengan tiga bulan. Sebuah studi dengan ukuran sampel yang besar (n= 441) menunjukkan peningkatan signifikan serupa dalam penilaian Beck Depression Inventory (BDI) pada kelompok perlakuan yang menerima 70 µg dan 140 µg suplemen vitamin D dibandingkan dengan kelompok plasebo selama periode 1 tahun. Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D lebih efektif dan relevan pada peserta berisiko tinggi yang memiliki serum 25(OH)D rendah dan memiliki gejala depresi yang jelas atau fungsi fisik yang berkurang. Angka kecukupan gizi vitamin D untuk orang Indonesia dewasa adalah 600-1000 IU/hari. Kesimpulannya, pengobatan depresi yang dikombinasi dengan suplementasi vitamin D dapat memiliki pengaruh yang besar, karena merupakan terapi adjuvant yang hemat biaya untuk depresi. Orang dengan tingkat vitamin D yang sangat rendah dapat memperoleh manfaat dari suplementasi vitamin D, namun orang dengan jumlah vitamin D yang cukup dalam darah tidak akan mendapat manfaat dari suplementasi vitamin D dan tidak akan mengalami penurunan depresi. Kadar serum 25(OH)D yang  $> 150$  ng/ml dikaitkan dengan hiperkalsemia, hiperkalsiuria dan hiperfosfatemia, yang disebut keracunan vitamin D yang dapat menyebabkan gangguan pada pencernaan, kelelahan, pengerosan tulang, dan kerusakan ginjal.

Rekomendasi pedoman tatalaksana Covid-19 edisi ke-3 oleh 5 organisasi profesi, yaitu PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN dan IDAI adalah pemberian suplementasi Vitamin D pada pasien Covid-19 baik sebagai rumatan dengan dosis 400 IU-1000IU/hari maupun terapi dengan dosis 1000-5000 IU/hari.

Hubungan antara suplementasi vitamin D dan depresi mengami beberapa kontroversi terkait:

- Pertama, dosis vitamin D yang digunakan untuk suplementasi dan untuk jangka waktu yang berbeda dalam penelitian yang berbeda.

- Kedua, parameter yang berbeda digunakan untuk menentukan kecukupan vitamin D dan kemanjuran pengobatan.
- Ketiga, alat/instrumen yang berbeda digunakan untuk mengevaluasi kesehatan mental dan depresi.
- Keempat basal level vitamin D pada tiap-tiap subyek penelitian berbeda.
- Kelima tidak adanya informasi terapi utama dan placebo yang diberikan pada penelitian.

Untuk memverifikasi apakah vitamin D dapat berperan dalam memperbaiki gejala depresi, pengujian klinis yang berskala besar, homogen, random dan terkontrol sangat diperlukan (Geng, 2019).

Orang dengan gejala psikiatri telah sering diamati memiliki kekurangan vitamin D dengan lebih dari 50%. Suatu kondisi yang sering memerlukan suplementasi vitamin D. Belum diketahui penerapan maupun rekomendasi suplementasi vitamin D untuk pasien dengan gejala psikiatri, dengan banyak penelitian yang saling kontroversi. Namun, mengingat semakin banyak bukti yang menunjukkan peningkatan risiko kerusakan, tekanan psikologis, dan prognosis yang memburuk selama pandemi ditambah dengan adanya morbiditas medis dan/atau kesehatan mental, akan lebih baik bagi pasien psikiatri, terutama mereka dengan kadar vitamin D yang suboptimal, untuk mempertimbangkan suplementasi vitamin D. Terapi suplementasi vitamin D, sebagai tindakan preventif, tetapi bukan kuratif yang juga berbiaya rendah dengan manfaat tinggi, memungkinkan pasien berada dalam posisi yang jauh lebih baik dari sudut pandang kesehatan umum dan status gizinya untuk mengatasi tantangan psikososial yang sedang berlangsung dari pandemi dan paparan COVID-19 (Aman, N, 2021)

Kesimpulan dari kondisi kekurangan vitamin D adalah bahwa vitamin D berperan penting dalam peningkatan gejala depresi terkait stres selama COVID-19 pandemi, di mana vitamin D terlibat dalam sistem serotoninergik, mempengaruhi metabolisme serotonin dan berkontribusi pada pemeliharaan ritme sirkadian, yaitu: aspek penting dari perkembangan gejala depresi. Untuk mengurangi risiko kesehatan fisik dan mental yang terkait dengan defisiensi vitamin D, disarankan agar dilakukan pemantauan kadar vitamin D dan, ketika terdeteksi defisiensi, suplementasi merupakan hal penting (Celion, G, 2021).

#### 4. SIMPULAN

Kondisi defisiensi vitamin D berperan penting dalam peningkatan gejala depresi terkait stres selama COVID-19 pandemi, di mana vitamin D terlibat dalam sistem neurotrasmiter monoamine, neurogenesis, dan neuroimunomodulasi serotoninergik. Tingginya prevalensi depresi pada pasien

covid-19, menimbulkan beban biaya kesehatan dan ekonomi yang tinggi bagi seseorang dalam skala sempit dan negara dalam skala luas. Perlu upaya pencegahan untuk depresi dalam berbagai bentuk usaha, yang relatif aman dengan efisiensi tinggi. Suplementasi vitamin D pada pasien COVID-19 tidak hanya berfungsi sebagai terapi adjuvant untuk menghambat memburuknya level *severity* Covid-19 dan membantu penyembuhan karena virus SARS COX-2, tetapi juga mencegah terjadinya depresi, sehingga suplementasi vitamin D dapat diberikan sebagai upaya pencegahan depresi pada pasien dengan status vitamin D yang suboptimal. Untuk mengurangi risiko kesehatan fisik dan mental yang terkait dengan defisiensi vitamin D, penulis menyarankan agar dilakukan pemantauan kadar vitamin D dan jika terdeteksi defisiensi, perlu diberikan suplementasi. Penelitian terkait vitamin D sebagai pencegahan depresi pada pasien COVID-19 masih relatif sedikit, sehingga diperlukan penelitian dengan subyek lebih banyak lagi.

### **Deklarasi Konflik Kepentingan**

Tidak ada konflik kepentingan dari masing-masing penulis, baik yang bersifat finansial maupun non-finansial.

### **Ucapan Terima Kasih**

Ucapan terima kasih untuk dr. Andrian Fajar Kusuma Dewi, Sp.KJ, M.Sc.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Adzic M, Brkic Z, Mitic M, Francija E, Jovicic MJ, Radulovic J, Maric NP. Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression. *Curr Neuropharmacol*.2018 Jan 30;16(2):176-209. doi: 10.2174/1570159X15666170828163048.
2. Anglin, Rebecca E.; Tarnopolsky, Mark A; Mazurek, Michael F.; Rosebush, Patricia I. (Januari 2012). "Presentasi Psikiatri dari Gangguan Mitokondria pada Orang Dewasa". *Jurnal Neuropsikiatri dan Ilmu Saraf Klinis*. 24 (4): 394–409. doi: 10.1176 / appi.neuropsych.11110345 . ISSN 0895-0172. PMID 23224446.
3. Anwar, F. (2020, 14 Mei). PBB sebut dunia hadapi krisis kesehatan mental gegara pandemic Corona. [health.detik.com](https://health.detik.com/berita-detikhealth/d-5014498/pbb-sebut-dunia-hadapikrisiskesehatan-mental-gegara-pandemi-corona). Diunduh tanggal 25 Mei 2020, dari. <https://health.detik.com/berita-detikhealth/d-5014498/pbb-sebut-dunia-hadapikrisiskesehatan-mental-gegara-pandemi-corona>
4. Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). State of the art. 93–107.
5. CARROLL, BERNARD J. (Oktober 2004). "Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice. Diedit oleh OM Wolkowitz dan AJ Rothschild. (Pp. 606; \$ 73.95; ISBN 0-88048-857-3 pb.) American Psychiatric Publishing, Inc.: Arlington, Virginia, 2003". Pengobatan Psikologis. 34 (7): 1359–1360. doi: 10.1017/ S0033291704213678.ISSN 0033-2917. S2CID 73645516.

6. Chunmei Geng MD<sup>1</sup>, Abdul Sami Shaikh MD, PhD<sup>2</sup>, Wenxiu Han MD<sup>1</sup>, Dan Chen MD<sup>1</sup>, Yujin Guo MD<sup>1</sup>. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application, 2019. doi: 10.6133/apjcn.201908/PP.0004
7. Cole, James; Costafreda, Sergi G.; McGuffin, Peter; Fu, Cynthia HY (1 November 2011). "Atrofi hipokampus dalam depresi episode pertama: meta-analisis studi pencitraan resonansi magnetik". *Jurnal Gangguan Afektif*. 134 (1–3): 483–487. doi: 10.1016/j.jad.2011.05.057. ISSN 1573-2517. PMID 21745692.
8. Dantzer, Robert; O'Connor, Jason C.; Freund, Gregory G.; Johnson, Rodney W.; Kelley, Keith W. (3 Desember 2016). "Dari peradangan hingga penyakit dan depresi: ketika sistem kekebalan menundukkan otak". *Ulasan Alam Neuroscience*. 9 (1): 46–56. doi: 10.1038/nrn2297. ISSN 1471-003X. PMC 2919277. PMID 18073775.
9. Gilciane Ceolin<sup>1,2\*</sup>, Giulia Pipolo Rodrigues Mano<sup>2,3</sup>, Natália Schmitt Hames<sup>2,3</sup>, Luciana da Conceição Antunes<sup>2,4</sup>, Elisa Brietzke<sup>5,6,7</sup>, Débora Kurrele Rieger<sup>1,2</sup> and Júlia Dubois Moreira<sup>1,2</sup>. Vitamin D, Depressive Symptoms, and Covid-19 Pandemic. *Front. Neurosci.*, 13 May 2021 | <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.670879>
10. Dowlati, Yekta; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Liu, Helena; Sham, Lauren; Reim, Elyse K.; Lanctôt, Krista L. (1 Maret 2010). "Sebuah meta-analisis sitokin dalam depresi berat". *Psikiatri Biologis*. 67 (5): 446–457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033 . ISSN 1873-2402. PMID 20015486. S2CID 230209.
11. Dwana L, Abikusno N. Hubungan antara konsumsi Vitamin D dan Gangguan Depresi pada Lanjut Usia. *Jurnal Biomedik dan Kesehatan* Vol.1 No. 3, Desember 2018.
12. Fiannisa R. 2019, Vitamin D sebagai Pencegahan Penyakit Degeneratif hingga Keganasan: Tinjauan Pustaka, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
13. Fiannisa R. Vitamin D sebagai pencegahan Penyakit Degeneratif hingga Keganasan. *Medula*. 2019; 9(3): 385-92.
14. Friedman, Edward S.; Anderson, Ian M, 2014. *Handbook of Depression*, second Edition. London: Springer Healthcare, a part of Springer Science+Business Media. pp:1-29.
15. Geng C, Shaikh SA, Han W, et al. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. 2019. doi:10.6133/apjcn.201908/PP.0004
16. Gilbertson, MW; Shenton, ME; Ciszewski, A.; Kasai, K.; Lasko, NB; Orr, SP; Pitman, RK (2002). "Volume hipokampus yang lebih kecil memprediksi kerentanan patologis terhadap trauma psikologis". *Alam Neuroscience*. 5 (11): 1242–7. doi: 10.1038/nn958. PMC 2819093. PMID 12379862.
17. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JEP, et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(3):373-378.
18. Hiles, Sarah A.; Tukang roti, Amanda L.; de Malmanche, Theo; Attia, John (1 Oktober 2012). "Sebuah meta-analisis perbedaan IL-6 dan IL-10 antara orang dengan dan tanpa depresi: mengeksplorasi penyebab heterogenitas". *Otak, Perilaku, dan Kekebalan*. 26 (7): 1180–1188. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.001. ISSN 1090-2139. PMID 22687336. S2CID 205862714.
19. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
20. Howren, M. Bryant; Lamkin, Donald M.; Suls, Jerry (1 Februari 2009). "Asosiasi depresi dengan protein C-reaktif, IL-1, dan IL-6: meta-analisis". *Pengobatan Psikosomatik*. 71 (2): 171–186. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. ISSN 15347796. PMID 19188531. S2CID 10130027.
21. Keisala T, Minasyan A, Järvelin U, Wang J, Hämäläinen T, Kalueff AV, Tuohimaa P. Aberrant nest building and prolactin secretion in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;104:269-73. doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.03.031.
22. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

23. Kementrian Kesehatan RI. (2011). Hargailah Penderita Gangguan Jiwa. Redaksi Sehat Negriku
24. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adult: When to Test and How to Treat. Mayo Clin Proc. 2010;85(8):752-8.
25. Krishnadas, Rajeev; Cavanagh, Jonathan (1 Mei 2012). "Depresi: penyakit peradangan?". Jurnal Neurologi, Bedah Saraf, dan Psikiatri. 83 (5): 495–502. doi: 10.1136/jnnp-2011301779. ISSN 1468-330X. PMID 22423117.
26. Krishnan R, Roy-Byrne P, Solomon D. Unipolar depression in adults: Epidemiology, pathogenesis, and neurobiology. UpToDate. 2016. Diakses dari: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-epidemiology-pathogenesis-and-neurobiology>
27. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? Acta Neuropsychiatr. 2018 Feb;30(1):1-16. doi: 10.1017/neu.2016.69. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112061.
28. Leonard, Brian; Maes, Michael (1 Februari 2012). "Penjelasan mekanistik bagaimana aktivasi kekebalan yang dimediasi sel, peradangan dan jalur stres oksidatif dan nitrosatif serta sekuel dan penyerta mereka berperan dalam patofisiologi depresi unipolar". Ulasan Ilmu Saraf dan Biobehavioral. 36 (2):764–785. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005 . ISSN 1873-7528. PMID 22197082. S2CID 37761511.
29. Maes, Michael (29 April 2011). "Depresi adalah penyakit inflamasi, tetapi aktivasi kekebalan yang dimediasi oleh sel adalah komponen kunci dari depresi". Kemajuan dalam NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry. 35 (3): 664–675. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.014 . ISSN 1878-4216. PMID 20599581. S2CID 11653910.
30. Marques AA, Fonseca AMPD, Nardi AE, Thuret S, Dias GP. Gender differences in the neurobiology of anxiety: focus on adult hippocampal neurogenesis. Neural Plast. 2016;2016:5026713.doi: 10.1155/2016/5026713.
31. Marwick, K; Birrel, M., 2013. The *Mood* (Affective) Disorders in Crash Course Psychiatry, 4th Edition. Edinburgh: Elsevier Ltd. Pp:133-137. Med.2020, 9, 3793. <https://doi.org/10.3390/jcm9123793>
32. Mega, 2021, Manfaat pemeriksaan rasio neutrophil terhadap limfosit (neutrophil to lymphocyte ratio) sebagai pemeriksaan tambahan untuk diagnosis, prognosis, dan kemajuan tatalaksana depresi, Referat, Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatann UGM RSUP DR. Sardjito, Yogyakarta.
33. Mental Health Promotion and Suicide Prevention. (2019). Diunduh tanggal 30 Mei, dari <https://wfmh.global/world-mental-health-day-2019/>
34. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, dkk. (November 2006)."Peningkatan kadar oksidase monoamine a di otak: Penjelasan untuk ketidakseimbangan monoamine pada depresi berat". Arsip Psikiatri Umum. 63 (11): 1209–16. doi: 10.1001/archpsyc.63.11.1209. PMID17088501.
35. Milaneschi Y, Hoogendoijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, Hemert AMV, Beekman ATF, Smit JH, Penninx BWJH. The association between low vitamin D and depressive disorders. Mol Psychiatry. 2014;19:444-51. doi: 10.1038/mp.2013.36.
36. Miller, Chris H.; Hamilton, J. Paul; Sacchet, Matthew D.; Gotlib, Ian H. (1 Oktober 2015). "Meta-analisis dari Neuroimaging Fungsional dari Major Depressive Disorder pada Remaja". JAMA Psychiatry. 72(10): 1045–1053. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1376. ISSN 2168-6238. PMID 26332700.
37. Oemardi M, Horowitz M, Wishart JM, et al. The effect of menopause on bone mineral density and bone-related biochemical variables in Indonesian women. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(1):93-100.
38. Paramita, Louissa M. Berbagai Manfaat Vitamin D. CDK-257; Vol. 10. 2017.736-40

39. Parker GB, Brotchie H, Graham RK (Januari 2017). "Vitamin D dan depresi". *J Mempengaruhi Disord.* 208: 56–61. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.082. PMID 27750060. 28847294; PMCID: PMC5883379.
40. Penckofer S, Kuoba J, Byrn M, Ferrans CE. Vitamin D and Depression: Where is all the Sunshine? *Issues Ment Health Nurs.* 2010. 31 (6): 385-93.
41. Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis And Practical Applications* (4th Ed.). Cambridge University Press.
42. Stahl, Stephen M.; Muntner, Nancy, 2013. *Mood Disorders in Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application*, 4th edition. New York: Cambridge University Press. Pp:237-82
43. Undang-undang Republik Indonesia No. 18 tahun 2014 tentang Kesehatan Jiwa.
44. Vera, Setiati S, Govinda A. Determinan Diagnostik Klinis Defisiensi Vitamin D pada Wanita Berusia Lebih dari 50 Tahun. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2015;2(1); 38-48.
45. Vythilingam, Meena; Vermetten, Eric; Anderson, George M.; Luckenbaugh, David; Anderson, Eric R ;; Snow, Joseph; Staib, Lawrence H .; Charney, Dennis S .; Bremner, J. Douglas (15 Juli 2004). "Volume hipokampus, memori, dan status kortisol dalam gangguan depresi mayor: efek pengobatan". *Psikiatri Biologis.* 56 (2): 101–112. doi :10.1016/j.biopsych.2004.04.002 . ISSN 0006-3223. PMID15231442. S2CID 34280275.
46. Willner, P; Scheel-Krüger, J; Belzung, C (Desember 2013). "Neurobiologi depresi dan tindakan antidepresan". *Ulasan Ilmu Saraf dan Biobehavioral.* 37(10Pt1): 2331–71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007 . PMID 23261405. S2CID 46160087.
47. Wisnubrata (2019, 22 Oktober). Depresi dan bunuh diri di indonesia diprediksi meningkat, mengapa?.kompas.com. Diunduh tanggal 30 Mei 2020, dari <https://lifestyle.kompas.com/read/2019/10/22/194548020/depresi-dan-bunuh-diridiindonesia-diprediksi-meningkat-mengapa?page=al>
48. World Health Organization. (2014). *Preventing suicide: A global imperative.* Geneva: World Health Organization.
49. World Health Organization. (2017a). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates.* Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
50. World Health Organization. (2017b). *State of health inequality: Indonesia.* Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
51. World Health Organization. (2019, Mei). *Mental health in the workplace.* Diunduh tanggal 6 Juni dari [https://www.who.int/mental\\_health/in\\_the\\_workplace/en/](https://www.who.int/mental_health/in_the_workplace/en/).
52. Yani FF. Peran Vitamin D pada Penyakit Respiratory Anak. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2019; 8(1):167-71.
53. "WHO Peringatkan Krisis Kesehatan Mental Selama Pandemi", 15 Mei 2020, <https://republika.co.id/berita/qab7hz459/whoperingatkan-krisis-kesehatanmental-selama-pandemi>, diakses 5 Agustus 2020.
54. "Pasien Covid-19 di Surabaya Bunuh Diri Diduga Stres 7 Kali Swab Hasilnya Positif", 30 Juli 2020, <https://news.detik.com/berita-jawa-timur/d-5114213/pasien-covid-19-di-surabayabunuh-diri-diduga-stres-7-kaliswab-hasilnya-positif>, diakses 5 Agustus 2020.
55. "Masalah Psikologis di Era Covid-19", <http://pdskji.org/> home, diakses 4 Agustus 2020. *Frontiers in Neurology.* www.frontiersin.org 1 April 2021. Volume 12. Article657004.Front.Neurol.,23April2021.<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.657004>
56. Austin Perlmutter, Portland, OR, United States. *Immunological Interfaces: The COVID-19 Pandemic and Depression.*
57. Yewei Xie, Zaisheng Wang, Huipeng Liao, Gifty Marley, Dan Wu and Weiming Ta. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and metaanalysis. Xie et al. *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:640. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05371-2>

58. Atieh Pourbagheri-Sigaroodia,1, Davood Bashasha, Fatemeh Fatehb, Hassan Abolghasem. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta* 510 (2020) 475–482. *Anxiety and depression symptoms after COVID-19 infection: results from the COVID Symptom Study app.* <http://orcid.org/0000-0002-5230-6939>
59. Klaser K, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;0:1–5. doi:10.1136/jnnp-2021-327565
60. Mazza, MG, et all. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct; 89: 594–600. *Published online 2020 Jul 30.* doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
61. Yisak, H, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review.
62. Ceolin, G, et al. Vitamin D, Depressive Symptoms, and Covid-19 Pandemic. *Frontiers in Neuroscience.* [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) 1 May 2021. Volume 15. Article 670879 2021.
63. Aman, N, Faisal Islam, Bcmas; Ranbir Dhillon, Zaid Ulhaq Choudhry, Zia Choudhry. Should Clinicians Recommend Vitamin D for Psychiatric Patients During COVID-19? *Medscape Psychiatry.* <https://www.medscape.com/viewarticle/960320>. October 05, 2021.
64. Werneke, U, Fiona Gaughran and David M. Taylor. Vitamin D in the time of the coronavirus (COVID-19) pandemic – a clinical review from a public health and public mental health perspective. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021, Vol. 11: 1–27 [journals.sagepub.com/home/tpp](https://journals.sagepub.com/home/tpp). 24 Oktober 2021.
65. de Oliveira, NMT , et al. Tissue Proteases and Immune Responses: Influencing Factors of COVID-19 Severity and Mortality. *Pathogens* 2020, 9(10), 817; <https://doi.org/10.3390/pathogens9100817>.
66. Samudrala, PK, et al. *Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19.* European Journal of Pharmacology. Volume 883, 15 September 2020, 173375
67. Steardo Jr, et al. Psychiatric face of COVID-19. *Translational Psychiatry* (2020) 10:261. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00949-5>. 24 Oktober 2021
68. Pugh-Bernard, A. A Strategy for the Renovation of a Clinical Pathways Program. *Pediatr Qual Saf.* 2019 May-Jun; 4(3): e178.
69. Gandhwangi, Sekar. Potensi Depresi dan Kecemasan Kian Tinggi Saat Pandemi Covid-19. <https://www.kompas.id/baca/kesehatan/2021/04/14/potensi-depresi-dan-kecemasan-kian-tinggi-saat-pandemi-covid-19>. 14 April 2021 17:50 WIB