



LITERATURE REVIEW: PERAN SUPLEMENTASI VITAMIN D DALAM MODULASI IMUN PADA PENDERITA HIV-1

Literature review: the role of vitamin D supplementation in immune modulation in HIV-1 patients

Sarah Aulya Chabita*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta, Indonesia

*Email korespondensi: chabitasarah@gmail.com

Submitted: June 13th 2024

Revised: November 29th 2024

Accepted: December 12th 2024

How to cite: Chabita, S. A., & Octaria, Y. (2024). Literature review: the role of vitamin D supplementation in immune modulation in HIV-1 patients. *ARGIPA (Arsip Gizi Dan Pangan)*, 9(2), 183-202.

This is an open access article under the CC-BY license



ABSTRACT

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a retrovirus that attacks immune cells such as CD4+ cells and macrophages, causing a decline in the immune system that can develop into Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). The purpose of this study was to review the role and mechanism of vitamin D supplementation in immune modulation in adults with HIV-1. This study used the literature review method and PICOS to evaluate the effect of vitamin D supplementation on immune modulation in adult HIV-1 patients. Data were collected from PubMed, Elsevier, and Google Scholar databases for the period 2014-2024, using the related search terms "Vitamin D supplementation" or "Cholecalciferol" and "Immune Modulation" or "Immune System" or "Immune" and "Adult" and "HIV-1" and "RCT" or "Randomized Controlled Trial". Vitamin D supplementation has a positive impact and role in immune modulation, including increased CD4+ T cell counts and markers of immune response. Six relevant articles that met the inclusion criteria were identified and analyzed. Although vitamin D supplementation increases blood levels of vitamin D and aids immune modification, its effect on viral load has not been confirmed. The common dose of vitamin D used in studies ranged from 7.000 IU for 12 months or 12 weeks. Vitamin D supplementation shows potential as an adjunctive therapy for HIV-1, but further trials with larger populations are needed to confirm the optimal dose and long-term effects.

Keywords: HIV-1, Immune Modulation, Vitamin D Supplementation

ABSTRAK

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah retrovirus yang menyerang sel imun seperti sel CD4+ dan makrofag, menyebabkan penurunan sistem imunitas yang dapat berkembang menjadi Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Tujuan penelitian ini adalah meninjau peran dan mekanisme suplementasi vitamin D dalam modulasi imun pada dewasa penderita HIV-1. Penelitian ini menggunakan metode literature review dan PICOS untuk mengevaluasi pengaruh suplementasi vitamin D dalam modulasi imun pada penderita HIV-1 dewasa. Data dikumpulkan dari database PubMed, Elsevier, dan Google Scholar untuk periode 2014-2024, menggunakan istilah pencarian terkait "Suplementasi Vitamin D" atau "Kolekalsiferol" dan "Modulasi Imun" atau "Sistem Imun" atau "Imun" dan "Dewasa" dan

"HIV-1" dan "RCT" atau "*Randomized Controlled Trial*". Suplementasi vitamin D berdampak positif dan berperan pada modulasi imun, termasuk peningkatan jumlah sel T CD4+ dan penanda respons imun tubuh. Enam artikel relevan yang memenuhi kriteria inklusi diidentifikasi dan dianalisis. Meskipun suplementasi vitamin D meningkatkan kadar vitamin D dalam darah dan membantu modifikasi sistem imun, pengaruhnya terhadap *viral load* belum dapat dikonfirmasi. Dosis vitamin D yang umum digunakan dalam studi berkisar 7.000 IU selama 12 bulan atau 12 minggu. Suplementasi vitamin D menunjukkan potensi sebagai terapi tambahan untuk HIV-1, namun diperlukan uji coba lebih lanjut dengan populasi yang lebih besar untuk memastikan dosis optimal dan efek jangka panjangnya.

Kata kunci: HIV-1, Modulasi Imun, Suplementasi Vitamin D

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan jenis virus yang tergolong retrovirus dengan menargetkan sel imun khususnya sel CD4+ dan makrofag (Savira, 2017). Infeksi HIV menyebabkan penurunan sistem imunitas sehingga sel imunitas tidak mampu melawan infeksi (Hamzah, 2023). Tahap akhir dari infeksi HIV adalah *Acquired Immuno-deficiency Syndrome* (AIDS) dengan penurunan kekebalan tubuh yang mengakibatkan infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, dan manifestasi neurologis (Fajardo-Ortiz et al., 2017).

Salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia adalah infeksi HIV-1. Pada tahun 2022, penderita HIV di dunia diperkirakan 39 juta (33,1–45,7 juta) (WHO, 2023). HIV-1 secara global menyumbang 95% infeksi yang dibagi menjadi 4 kelompok (M, N, O, dan P) dengan kelompok M memiliki 9 subtipe meliputi A, B, dan C yang memberikan 70% penyebaran HIV-1 (Williams et al., 2023). Pada tahun 2022 terdapat 52.955 kasus HIV dan 9.341 kasus AIDS di Indonesia yang sebagian besar kasus HIV/AIDS pada kelompok

umur produktif dengan rentang umur 20-59 tahun karena perilaku seks tidak aman atau penggunaan napza suntik (Kemenkes, 2022).

Patofisiologi HIV dimulai ketika RNA virus HIV dengan bantuan enzim transkriptase berubah menjadi DNA provirus atau intermediet yang selanjutnya bergabung dengan DNA sel yang diserang. Virus ini memiliki lapisan protein luar yang dikenal sampul gp12 serta anti gp41 sebagai penghambat aktivasi sel dan mempresentasikannya sebagai antigen, lalu HIV menargetkan Limfosit T yang memiliki permukaan marker layaknya sel CD4+, yaitu sel yang membantu aktivasi sel B, makrofag serta NK cell ketika adanya antigen (Liansyah, 2018).

Setelah seseorang terinfeksi HIV, terjadi sindrom retroviral akut berupa flu diikuti viremia namun hilang setelah 1-3 minggu. Berikutnya terjadi periode jendela atau masa serokonveksi yang tidak terdapat tanda spesifik sebab virus belum terdeteksi saat tes HIV. Infeksi HIV asimtomatik dimulai tanpa gejala ketika CD4+ menurun 30-60 sel/tahun. Setelah 2 tahun, terjadi penurunan

cepat sekitar 50-100 sel/tahun, sehingga infeksi HIV menjadi AIDS memerlukan waktu 8-10 tahun hingga CD4+ hanya mencapai <200 sel/ml, diikuti infeksi oportunistik yang mengindikasikan infeksi HIV menjadi stadium AIDS (Liansyah, 2018).

Gangguan metabolisme dapat dihubungkan dengan infeksi HIV-1, termasuk defisiensi vitamin D. Studi melaporkan korelasi status vitamin D dan *viral load* HIV pada kelompok defisiensi vitamin D yang membuktikan tingkat *viral load* lebih tinggi sebab tidak berfungsinya mekanisme vitamin D untuk menahan infeksi HIV-1. Pasalnya, LL-37 diinduksi oleh 1,25(OH)₂ D menghambat replikasi HIV-1 pada makrofag. Ekspresi LL-37 bergantung dengan konsentrasi 25(OH)D dalam memperlambat replikasi virus pada CD4+ (Mastaglia et al., 2017) Perubahan metabolisme vitamin D juga meningkatkan sitokin proinflamasi sehingga terhambatnya hormon paratiroid (PTH) serta hidroksilasi kalsidiol di ginjal yang menghalangi sintesis vitamin D aktif (Orkin et al., 2014).

Peran Vitamin D adalah menjaga fungsi imunitas, antimikroba, dan imunomodulator (Hadizadeh, 2021). Vitamin D mendorong pematangan monosit yang cacat pada penderita HIV. Vitamin D melalui reseptor pada limfosit dan monosit merangsang makrofag, sel dendritik, dan aktivitas sel NK (Ngullie, 2019). Penderita HIV-1 rentan terhadap defisiensi vitamin D,

hasil penelitian melaporkan 44,9% penderita HIV-1 mengalami defisiensi dan 26% insufisiensi vitamin D (Klassen et al., 2016). Jika tubuh mengalami defisiensi vitamin D yang dikarenakan oleh kurangnya asupan atau penyebab lainnya, tidak hanya mengakibatkan gangguan absorpsi kalsium melainkan juga dapat mengganggu metabolisme tubuh yang lain (Aji, 2016). Bahkan pada kondisi defisiensi Vitamin D, penderita HIV-1 dapat mengalami penyakit penyerta meliputi diabetes melitus II, kardiovaskular, ginjal kronis, dislipidemia, serta kehilangan kepadatan tulang (Teer & Essop, 2018).

Mengingat hal tersebut, penyembuhan HIV-1 bergantung pada respon imun yang ditentukan oleh asupan mikronutrien yang penting dalam modulasi imun, salah satunya vitamin D. Pemberian suplementasi vitamin D dinilai memberikan perkembangan modulasi imun dan perbaikan infeksi dengan kombinasi terapi antiretroviral (Jiménez-Sousa et al., 2018). Oleh sebab itu, tujuan *review* ini adalah meninjau peran dan mekanisme suplementasi vitamin D dalam modulasi imun pada dewasa penderita HIV-1.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *literature review*. Proses pencarian jurnal dilakukan secara sistematis untuk memilih jurnal yang relevan dan berkualitas. *Database* PubMed, Elsevier, Google Scholar Jurnal dicari antara tahun 2014 sampai

2024. Referensi penelitian dicari untuk menemukan penelitian yang berpotensi memenuhi syarat dengan beberapa istilah yang digunakan dalam ulasan literatur ini adalah "Suplementasi Vitamin D" OR "Kolekalsiferol" AND "Modulasi Imun" OR "Sistem Imun" OR "Imun" AND "Dewasa" AND "HIV-1" AND "RCT" OR "Randomized Controlled Trial".

Tipe populasi: studi yang diikuti adalah kelompok dewasa (18-59 tahun) penderita HIV-1 dan menjalani cART, namun jika ada studi dengan campuran kelompok dewasa dan anak maka studi dilibatkan, studi yang tidak dilibatkan yang berfokus pada anak-anak. Tipe intervensi: studi yang membahas intervensi tentang pemberian suplementasi vitamin D. Jenis hasil pengukuran: studi yang melaporkan hasil mengenai pengaruh suplementasi vitamin D pada modulasi imunitas tubuh penderita HIV-1. Tipe studi: semua studi *Randomized, Control Trial* dan *Double Blind* yang diterbitkan *open acces* atau *free full article* mengenai suplementasi vitamin D dalam modulasi imun penderita HIV-1 dimasukkan dalam ulasan ini.

Pada Gambar 1, berdasarkan tiga *database* yang digunakan, sebanyak 730 artikel ditemukan sesuai dengan kata kunci yang dicari. Tiga *database* diidentifikasi dan terdapat 43 artikel yang merupakan duplikasi. Setelah proses penghapusan artikel duplikasi, tersisa 687 artikel. Selanjutnya artikel disaring kembali berdasarkan kesesuaian topik pada jurnal open

access atau memberikan akses *free full article*, artikel *original research*, dan bahasa asing yang digunakan sehingga terdapat 681 artikel yang tidak memenuhi kriteria yang ditetapkan dan dieliminasi. Setelah proses penyaringan, hasil yang ditemukan terdapat 6 artikel memenuhi kriteria inklusi. Keempat artikel tersebut dipilih oleh peneliti untuk dilakukan proses *review* atau diulas lebih lanjut untuk menemukan bukti pengaruh suplementasi vitamin D dalam modulasi imun pada dewasa penderita HIV-1.

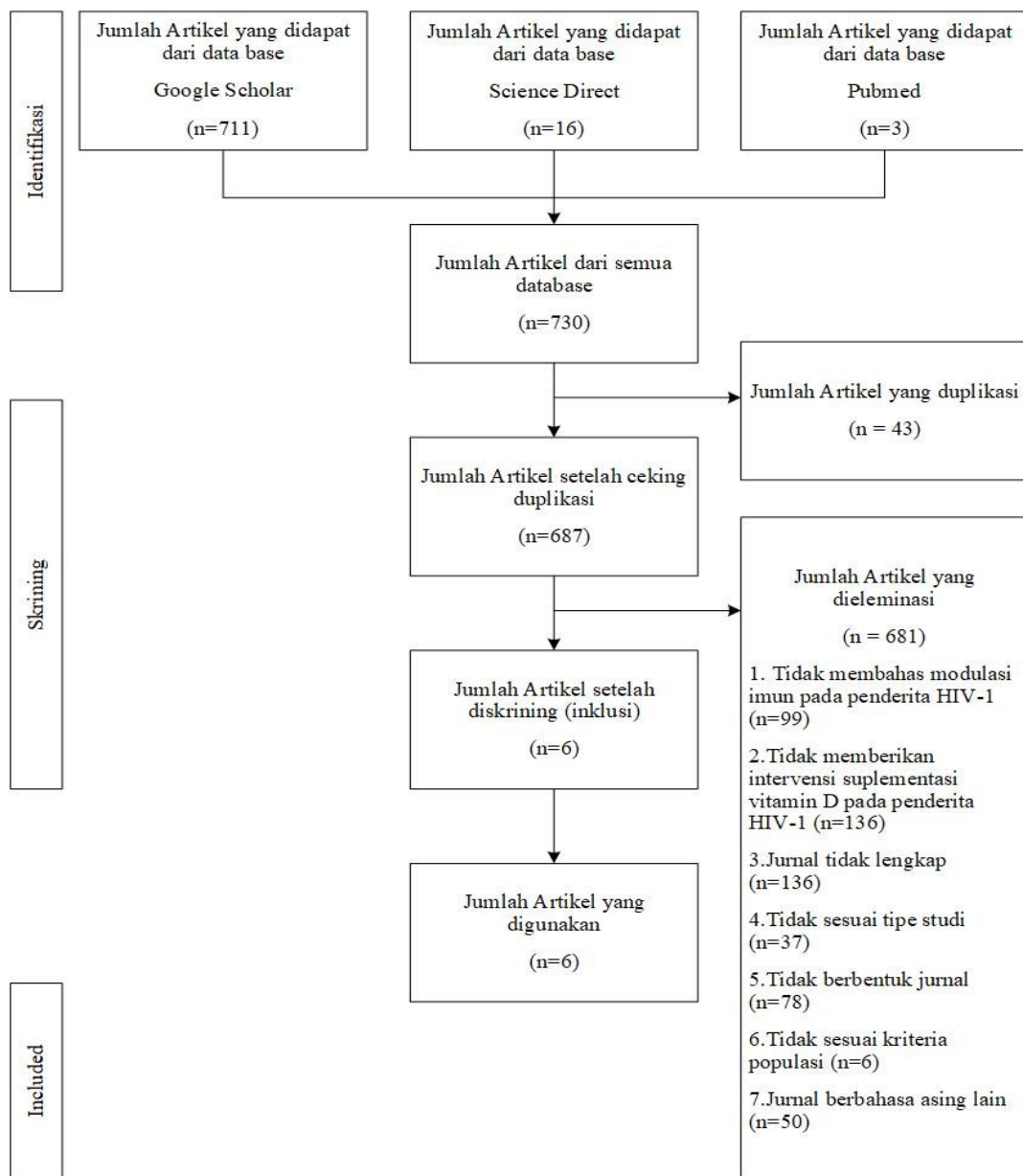
HASIL

Studi penelitian ini adalah *Randomized Controlled Trial (RCT)* yang mendeskripsikan pengaruh suplementasi vitamin D dalam modulasi imun pada dewasa penderita HIV-1 seperti penanda respons imun tubuh (Gambar 1). Artikel yang relevan diidentifikasi berdasarkan judul dan topiknya yang membahas modulasi imun pada penderita HIV-1, melakukan intervensi suplementasi vitamin D, dan kriteria populasi sesuai. Berikutnya, judul artikel digunakan untuk mengidentifikasi penelitian yang tidak relevan dan mengeliminasinya, kemudian ditinjau untuk menentukan kesesuaian dengan kriteria inklusi. Setelah dilakukan peninjauan artikel pada akhirnya, enam artikel dimasukkan dalam *literature review* ini.

Karakteristik studi yang disertakan (Tabel 1) merangkum karakteristik dari enam uji coba yang disertakan.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian Randomized Controlled Trial (RCT) dengan fokus pada dewasa penderita HIV-1 dan secara sistematis menyelidiki pengaruh suplementasi vitamin D terhadap modulasi sistem kekebalan tubuh pada dewasa penderita HIV-1. Penggabungan Randomized Controlled Trial (RCT)

dengan mengalokasikan subjek secara acak ke dalam kelompok kontrol dan uji dapat mengurangi kemungkinan bias dan faktor pengaruh sehingga memberikan evaluasi yang lebih dapat diandalkan mengenai pengaruh suplementasi vitamin D terhadap modulasi sistem imun tubuh pada dewasa penderita HIV-1.



Gambar 1.
Diagram alur pencarian dan pemilihan artikel

Tabel 1.
Karakteristik uji coba yang disertakan

Studi	Metode	Usia	Dosis (IU)	Grup Kontrol	Negara	Hasil
(Stallings et al., 2015)	<i>Randomized, double-blind trial dan placebo-controlled trial</i>	Rentang usia 5-24,9 tahun sebanyak 58 subjek	Dosis suplementasi vitamin D3 adalah 7.000 IU selama 12 bulan	Sebelum vs sesudah suplementasi vitamin D dan plasebo (bentuk kapsul namun tidak dijelaskan kandungan kapsul tersebut)	USA	Suplementasi vitamin D3 dengan dosis 7.000 IU selama 12 bulan dapat membantu pada penanda kekebalan HIV pasien dalam meningkatkan CD4% yang diukur di masing-masing titik waktu dengan nilai mean \pm SE pada awal CD4% sebesar $30,8 \pm 9,5$ kemudian terus meningkat menjadi $31,8 \pm 9,2$ setelah 3 bulan, $31,9 \pm 8,0$ setelah 6 bulan, dan $32,3 \pm 11,1$ setelah 12 bulan, didapatkan nilai <i>least squares mean</i> \pm SE sebesar $33,1 \pm 0,9$ dengan $P < 0,05$ pada kelompok suplementasi, sedangkan nilai mean \pm SE pada awal CD4% sebesar $32,9 \pm 14,4$ kemudian sedikit menurun menjadi $31,2 \pm 14,1$ setelah 3 bulan, lalu terjadi peningkatan kembali $31,9 \pm 13,7$ setelah 6 bulan, dan $33,1 \pm 14,8$ setelah 12 bulan, didapatkan nilai <i>least squares mean</i> \pm SE sebesar $30,6 \pm 1,0$ dengan $P < 0,01$ pada kelompok plasebo. Hal ini menunjukkan hasil yang lebih stabil dan signifikan dalam peningkatan persentase CD4+ pada kelompok suplementasi. Adapun penurunan <i>viral load</i> RNA pada kelompok suplementasi dengan nilai mean \pm SE sebesar $3,29 \pm 0,92$ di awal pengukuran, kemudian menurun $2,99 \pm 0,84$ setelah 3 bulan, lalu meningkat sedikit menjadi $3,03 \pm 1,00$ setelah 6 bulan, dan $3,12 \pm 0,81$ setelah 12 bulan, didapatkan nilai <i>least squares mean</i> \pm SE sebesar $3,06 \pm 0,14$

Studi	Metode	Usia	Dosis (IU)	Grup Kontrol	Negara	Hasil
(Steenhoff et al., 2015)	Randomized, double blind controlled trial	Rentang usia 5 - 50,9 tahun sebanyak 60 subjek	Dosis suplementasi vitamin D3 adalah kelompok dengan 4.000 IU dan kelompok dengan 7.000 IU selama 12 minggu	Sebelum vs Sesudah Suplementasi vitamin D	USA	<p>dengan $P < 0,05$, sedangkan awal <i>viral load</i> nilai mean \pm SE sebesar $3,06 \pm 1,02$ kemudian meningkat menjadi $3,57 \pm 1,23$ setelah 3 bulan, lalu menurun menjadi $3,36 \pm 0,94$ setelah 6 bulan dan meningkat kembali menjadi $3,78 \pm 1,06$ setelah 12 bulan, didapatkan $3,53 \pm 0,15$ dengan $P < 0,01$ pada kelompok plasebo.</p> <p>Suplementasi vitamin D3 dengan dosis 4.000 IU dan 7.000 IU setiap hari selama 12 minggu aman pada penderita HIV-1 dalam meningkatkan CD4% yang diukur di masing-masing titik waktu dengan nilai mean \pm SE pada awal sebesar $33,2 \pm 8,0$, kemudian tidak terjadi perubahan apapun terhadap CD4% setelah 6 minggu, namun sedikit peningkatan menjadi $33,4 \pm 7,2$ setelah 12 minggu dengan $p \leq 0,01$ pada kelompok dosis 4.000 IU, sedangkan nilai mean \pm SE sebesar $29,7 \pm 12,0$ di awal pengukuran CD4%, lalu tidak terjadi perubahan apapun terhadap CD4% setelah 6 minggu dan setelah 12 minggu ditemukan peningkatan sebesar $31,5 \pm 12,6$ dengan $p \leq 0,01$ pada kelompok dosis 7.000 IU. Adapun penurunan <i>viral load</i> RNA pada kelompok dosis 4.000 IU dengan nilai mean \pm SE pada awal pengukuran sebesar $1,46 \pm 0,20$ kemudian tidak terjadi perubahan <i>viral load</i> RNA setelah 6 minggu, justru terjadi peningkatan sebesar $1,57 \pm 0,62$ dengan $p < 0,05$ setelah 12 minggu, sedangkan pada kelompok dosis 7.000 IU di awal pengukuran <i>viral load</i></p>

Studi	Metode	Usia	Dosis (IU)	Grup Kontrol	Negara	Hasil
(Pitman et al., 2023)	Randomized, double-blind trial dan placebo-controlled trial	Rentang usia 38-52 tahun dengan rata-rata 49 tahun sebanyak 30 subjek	Dosis Vitamin D adalah 10.000 IU/hari selama 24 minggu	Sebelum vs Sesudah Suplementasi vitamin D dan Plasebo (kapsul berisi campuran minyak sawit, minyak bunga matahari, minyak lobak, dan minyak tuna)	Australia	<p>RNA dengan nilai mean \pm SE sebesar 1,70 \pm 0,62 kemudian setelah 6 minggu tidak terjadi perubahan apapun terhadap <i>viral load</i> RNA, namun setelah 12 minggu terdapat penurunan <i>viral load</i> sebesar 1,55 \pm 0,54 dengan $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan adanya penurunan <i>viral load</i> pada kelompok dosis 7.000 IU, sebaliknya terjadi peningkatan <i>viral load</i> pada kelompok dosis 4.000 IU.</p> <p>Suplementasi vitamin D3 dengan dosis 10.000 IU setiap hari memiliki dampak pada kelompok suplementasi vitamin menunjukkan peningkatan CD4+ memori pusat pada minggu ke-12 dengan nilai mean sebesar 2,52 [1,13 , 3,91], kemudian menurun menjadi 2,06 [0,65 , 3,47] setelah minggu ke-24. Lalu, kembali meningkat menjadi 2,16 [0,75 , 3,57] dengan (CI 95%) setelah 36 minggu atau 12 minggu ketika pemberhentian suplementasi vitamin D pada kelompok dosis 10.000 IU daripada kelompok plasebo, kemudian menurun menjadi 1,51 [0,26 , 2,27] dengan (CI 95%) setelah 36 minggu. Hal ini dapat membuktikan bahwa efek pemberian suplementasi vitamin D3 yang bervariasi bergantung dengan durasi suplementasi karena CD4+ memori pusat baru terlihat mengalami peningkatan di minggu ke-36 atau 12 minggu setelah penghentian suplementasi, bukan selama 24 minggu. Adapun pengurangan total DNA HIV-1 dengan nilai mean sebesar 1,24 [1,01 , 1.51]</p>

Studi	Metode	Usia	Dosis (IU)	Grup Kontrol	Negara	Hasil
(Eckard et al., 2017)	Randomized, active-control, double-blinded trial	Rentang usia 8–25 tahun sebanyak 102 subjek	Tiga dosis berbeda suplementasi vitamin D3 (kolekalsiferol) yang diberikan perbulan (18.000 IU/bulan setara 600 IU/hari [dosis standar], 60.000 IU/bulan setara 2.000 IU/hari [dosis sedang] dan 120.000 IU/bulan setara 4.000 IU/hari [dosis tinggi]) selama 12 bulan	Sebelum vs Sesudah Suplementasi vitamin D	USA	<p>pada minggu ke-12, menurun menjadi 1.15 [0,93 , 1,40] setelah 24 minggu, lalu terjadi penurunan yang signifikan sebesar 0,76 [0,62 , 0,94] dengan (CI 95%) setelah 36 minggu. Namun, penelitian ini tidak dijelaskan mengenai perubahan <i>viral load</i> pada penderita HIV-1.</p> <p>Suplementasi vitamin D3 dengan pemberian dosis sedang dan tinggi (60.000 IU/bulan dan 120.000 IU/bulan) selama 12 bulan terbukti memberi dampak dalam peningkatan jumlah sel T CD4+ dengan nilai median CD4+ nadir sebesar 317 sel/mm³ (IQR: 190, 472) dengan p=0,06 menjadi 652 sel/mm³ (IQR: 451, 879) dengan p=0,58 pada kelompok dosis 60.000 IU atau 120.000 IU dibandingkan dengan peningkatan CD4+ pada kelompok dosis 18.000 IU dengan nilai median CD4+ nadir sebesar 246 sel/mm³ (IQR: 109, 363) dengan p=0,06 menjadi 608 sel/mm³ (IQR; 417, 792) dengan p=0,58. Meskipun terdapat jumlah CD4+ nadir atau CD4+ terendah yang pernah dimiliki oleh subjek saja, namun penelitian ini tidak menjelaskan mengenai jumlah pengukuran awal pada CD4+. Secara keseluruhan, perubahan tingkat <i>viral load</i> RNA HIV-1 menunjukkan bahwa terdapat 88% subjek yang mempertahankan RNA HIV-1 <1000 kopi/mL selama 12 bulan (86% pada kelompok dosis 60.000 IU atau 120.000 IU dan 90% pada kelompok dosis 18.000 IU).</p>

Studi	Metode	Usia	Dosis (IU)	Grup Kontrol	Negara	Hasil
(Afonso et al., 2021)	<i>Randomized, double-blind dan controlled clinical trial</i>	Rata-rata usia 45 tahun sebanyak 73 subjek	Dosis suplementasi vitamin D3 adalah 50.000 IU/minggu selama 6 bulan	Sebelum vs Sesudah Suplementasi vitamin D dan Plasebo (bentuk kapsul namun tidak dijelaskan kandungan kapsul tersebut)	Brazil	Suplementasi vitamin D3 dengan dosis 50.000 IU yang diberikan setiap minggu selama 6 bulan efektif dalam meningkatkan sel T CD4+ yang ditunjukkan pada awal pengukuran CD4+ nilai mean 624 sel/mm ³ dengan standar deviasi 290 sel/mm ³ , p=0,05. Lalu mengalami peningkatan menjadi nilai mean sebesar 702 sel/mm ³ dengan standar deviasi 304 sel/mm ³ , p=0,05 setelah 6 bulan pada kelompok suplementasi, sementara hasil perubahan CD4+ pada kelompok plasebo tidak dijelaskan. Namun, pada intervensi pemberian suplementasi maupun kelompok plasebo ini tidak dijelaskan mengenai perubahan <i>viral load</i> . Sebagai catatan, penelitian ini hanya memberikan informasi mengenai karakteristik dasar subjek terhadap <i>viral load</i> RNA HIV yang dibagi menjadi dua kategori yaitu kelompok dengan <i>viral load</i> <40 salinan/mL dan >40 salinan/mL yang menunjukkan bahwa sebesar 13,7% subjek memiliki <i>viral load</i> <40 salinan/mL, sementara sebagian besar subjek memiliki <i>viral load</i> >40 salinan/mL sebesar 86,3% subjek pada kelompok suplementasi dan kelompok plasebo.
(Eckard et al., 2017)	<i>Randomized, active-control, double-blinded trial</i>	Rentang usia 8–25 tahun sebanyak 51 subjek	Tiga dosis berbeda suplementasi vitamin D3 (kolekalsiferol)	Sebelum vs Sesudah Suplementasi vitamin D	USA	Suplementasi vitamin D3 dengan dosis tertinggi 120.000 IU selama 12 bulan paling efektif dalam memperbaiki sistem imunitas tubuh dengan meningkatkan CD4+ dibandingkan pada awal

Studi	Metode	Usia	Dosis (IU)	Grup Kontrol	Negara	Hasil
			perbulan (18.000 [dosis standar], 60.000 [dosis sedang] dan 120.000 IU/bulan [dosis tinggi]) selama 12 bulan			pengukuran nilai median CD4+ sebesar 656 sel/mm ³ (IQR : 458, 894) dengan p=0,70 mengalami peningkatan menjadi 783 sel/mm ³ (456, 1122) dengan p=0,63 pada kelompok dosis 120.000 IU (dosis tinggi) daripada nilai median CD4+ sebesar 654 sel/mm ³ (IQR: 412, 824) dengan p=0,70 meningkat menjadi 665 sel/mm ³ (IQR: 554, 812) dengan p=0,63 setelah 12 bulan pada kelompok 18.000 IU (dosis standar), sedangkan nilai median CD4+ pada awal pengukuran sebesar 724 sel/mm ³ (IQR: 548, 929) dengan p=0,70 menurun menjadi 689 sel/mm ³ (IQR: 498, 961) dengan p=0,63 setelah 12 bulan pada kelompok dosis 60.000 IU (dosis sedang). Namun, pada penelitian ini tidak menjelaskan secara rinci mengenai perubahan <i>viral load</i> RNA HIV-1 pada subjek sehingga tidak dapat diukur sebagai penanda aktivitas virus dan dinilai keefektifan suplementasi vitamin D3

DISKUSI

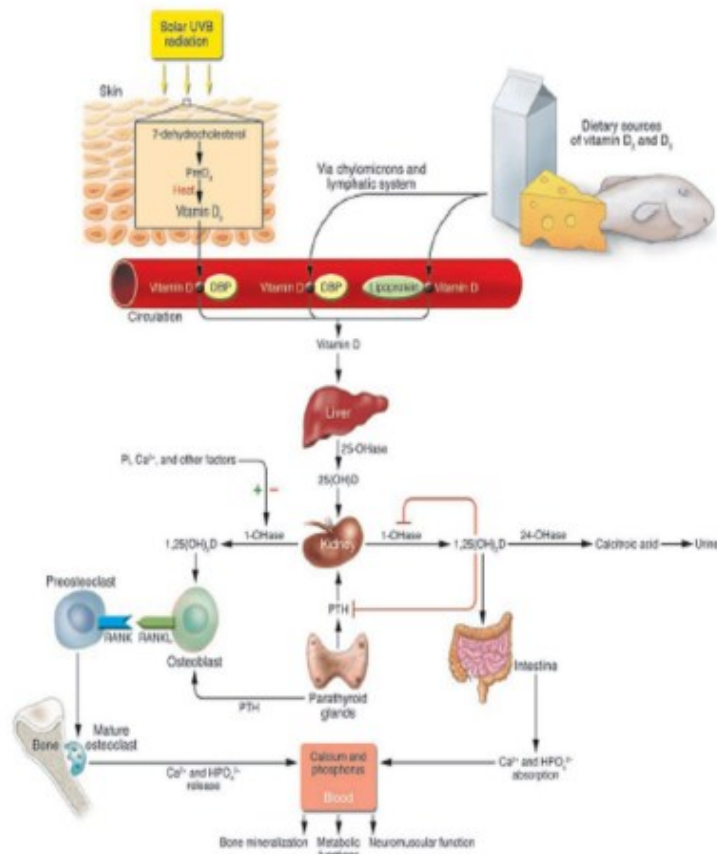
Metabolisme dan Fungsi Vitamin D

Vitamin D dapat berasal dari paparan langsung sinar matahari dan kulit sebagai tempat sintesis vitamin D (Kemenkes, 2023). Vitamin D mula-mula masuk dari kulit maupun saluran pencernaan ke dalam tubuh yang harus diaktifkan oleh perubahan biokimiawi meliputi penambahan dua gugus hidroksil (-OH). Pertama kali, terjadi reaksi di hati kemudian reaksi kedua terjadi di ginjal yang menghasilkan bentuk aktif vitamin D berupa 1,25-(OH)₂-D₃. Vitamin D₃ yang diserap dari makanan atau paparan sinar matahari dari kulit masuk ke saluran darah, selanjutnya vitamin D diikat oleh vitamin D-binding protein (DBP) atau globulin sebagai protein transpor. Selanjutnya vitamin D ditransportasikan ke hati melalui aliran darah oleh mikrosom atau mitokondria hati. Vitamin D₃ dihidroksilasi menjadi kalsidiol (25-hidroksi-kolekalsiferol/25-hidroksi vitamin D₃) dengan bantuan enzim 25-D₃-hidroksilasi (CYP2R1 atau CYP27A1) (Syauqy, 2015).

Berikutnya 25-hidroksi vitamin D₃ untuk kedua kalinya dihidroksilasi di ginjal dengan bantuan enzim 1 α -hydroxylase (CYP27B1) membentuk vitamin D sebagai metabolit aktif berupa 1,25-(OH)₂-D₃ atau *calcitriol* yang terikat pada vitamin D reseptor di jaringan tertentu ketika kadar kalsium rendah pada darah untuk peningkatan

absorpsi kalsium di usus dan reabsorpsi kalsium dalam ginjal. Jika kadar kalsium darah tinggi, kelenjar tiroid mengeluarkan hormon kalsitonin yang mengubah kalsidiol menjadi 24,25-dihidroksi vitamin D₃ dengan bantuan enzim 24-hidroksilase (CYP24A1), dimana 24,25-dihidroksi vitamin D₃ sebagai bentuk vitamin D inaktif berfungsi meningkatkan absorpsi kalsium dari usus, tetapi menurunkan kalsium dan fosfor untuk menambah mineralisasi tulang. Metabolisme vitamin D secara skematik dapat dilihat pada Gambar 2 (Syauqy, 2015).

Selain metabolisme tubuh, vitamin D juga memiliki peran dalam sistem imunitas spesifik dan nonspesifik, vitamin D berperan pada barrier fisik, imunitas seluler yang alami, dan sistem imunitas adaptif (Ardiaria, 2020). Melalui induksi peptida antimikroba seperti cathelicidin dan LL-37, serta 1,25-dihidroksi vitamin D dan defensin, vitamin D membantu meningkatkan imunitas seluler alami dengan membunuh patogen melewati perusakan membran sel dan menetralkan aktivitas biologisnya. Selain itu, vitamin D meningkatkan imunitas seluler dengan mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh sistem imun nonadaptif sehingga mengeluarkan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi sebagai respons terhadap infeksi virus dan bakteri (Ardiaria, 2020).



Gambar 2.
Skema metabolisme vitamin D
Sumber: Syauqy (2015)

Pengaruh Infeksi HIV-1 terhadap Sistem Imun Penderita HIV-1

HIV-1 menginfeksi sejumlah besar sel T CD4+ terutama sel memori teraktivasi yang mengekspresikan CCR5. Pada proses ini, kekebalan anti-HIV-1 belum terbentuk sehingga virus meningkat sampai titik tertinggi, selanjutnya timbul sel T CD8+ spesifik HIV-1 sebagai respon imun adaptif untuk memberi tanda fase akut berakhir. Namun, HIV-1 kembali membangun tempat sebagai reservoir laten pada inangnya yang berakibat replikasi virus besar-besaran menyebabkan penurunan sel T CD4+ (Appay & Sauce, 2014).

Dalam infeksi HIV-1, indikator dalam memprediksi perjalanan HIV-1 adalah jumlah sel T CD4+. Namun hasil yang berbeda ditunjukkan studi oleh Astari et al., (2014) yang mengkaji nilai prognostik *viral load* dengan subjek pria terinfeksi HIV-1, membuktikan plasma *viral load* adalah indikator terbaik dalam menentukan hasil klinis infeksi HIV dan menemukan korelasi *viral load* dengan kecepatan penurunan sel T CD4+. Namun, dalam mendeteksi HIV-1, penggabungan pengukuran *viral load* dan sel T CD4+ dapat memberikan nilai prognostik lebih baik dibandingkan pengukuran masing-masing indikator (Astari et al., 2014).

Viral load dapat menjadi sebuah indikator langsung dari seluruh jumlah sel yang dihasilkan virus pada penderita infeksi HIV. Pengukuran HIV RNA dalam darah dapat mengukur besarnya replikasi virus yang berperan dalam perjalanan infeksi HIV (Astari et al., 2014). Semakin tinggi *viral load*, maka semakin cepat perkembangan virus hingga menjadi AIDS sebab produksi virus yang besar akan mengakibatkan penurunan kemampuan inang untuk memperbaiki kerusakan sel T CD4+.

Pengaruh Vitamin D pada Sistem Imun Penderita HIV-1

Vitamin D dapat memengaruhi respons sel T dengan memodulasi fenotip sel dendritik serta kemampuan stimulasinya terhadap sel T. Vitamin D bekerja pada sel T yang ditunjukkan dari sel T memori naif dan sel memori beristirahat mengekspresikan reseptor vitamin D pada tingkat rendah (Jiménez-Sousa et al., 2018). Aktivasi sel T meningkatkan ekspresi vitamin D reseptor dan CYP27B1 sehingga 25(OH)D dapat dikonversi menjadi 1,25(OH) 2 D untuk memodulasi fungsi efektor vitamin D. Vitamin D menekan produksi sitokin Th1, Th17, serta Th2 yang mengakibatkan perubahan fenotip dan fungsi sel T (Jiménez-Sousa et al., 2018)

Adapun vitamin D menginduksi ekspresi gen antivirus dan mengurangi koreseptor virus CCR5 pada sel T CD4+ serta meningkatkan imunofenotipe CD38+HLA-DR+ sehingga infeksi HIV-1 pada sel T terhambat (Alvarez et al., 2019). Vitamin D juga menurunkan

kemampuan TNF α dalam meningkatkan transkripsi RNA HIV dari sel CD4+ yang terinfeksi secara tidak aktif atau laten sehingga tingkat vitamin D yang rendah berkaitan dengan tingginya *viral load* HIV dalam plasma, penurunan sel T CD4+, cepatnya perkembangan AIDS serta ketahanan hidup penderita yang rendah (Jiménez-Sousa et al., 2018).

Pengaruh Suplementasi Vitamin D pada Jumlah Sel T CD4+ dan *Viral load*

Peningkatan sel T CD4+ dalam perbaikan limfosit dan *viral load* adalah indikator penting untuk menentukan perkembangan infeksi HIV-1 (Aulia et al., 2021). Pada Tabel 1, dalam Stallings et al. (2015) pada kelompok yang menerima suplementasi vitamin D3 dengan dosis 7.000 IU selama 12 bulan menunjukkan peningkatan yang stabil pada CD4% dari awal hingga 12 bulan yang terlihat dari nilai mean \pm SE terus meningkat signifikan setiap 3 bulan dengan nilai *least squares mean* yang lebih tinggi ($33,1 \pm 0,9$) setelah 12 bulan dibandingkan dengan kelompok plasebo ($30,6 \pm 1,0$). Berbeda dengan kelompok plasebo mengalami fluktuasi pada CD4% yang tidak konsisten. Pada awalnya terjadi penurunan pada 3 bulan pertama, diikuti oleh sedikit peningkatan pada bulan ke-6 dan ke-12.

Selain itu, terjadi penurunan *viral load* RNA pada kelompok suplementasi vitamin D3 dengan penurunan signifikan yang terlihat dengan nilai *least squares mean* sebesar $3,06 \pm 0,14$, meskipun sedikit peningkatan setelah 6

bulan, *viral load* tetap lebih rendah daripada awal pengukuran.

Adapun peningkatan kadar 25(OH)D pada kelompok suplementasi dibandingkan dengan kelompok plasebo dengan nilai *least squares mean* \pm SE sebesar 17,7 ng/mL \pm 2,0 setelah 12 bulan, sedangkan pada kelompok suplementasi nilai *least squares mean* \pm SE sebesar 29,8 ng/mL \pm 1,9. Hal ini didukung oleh Tehrani et al. (2024) bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan penurunan jumlah CD4+ dan peningkatan *viral load* sehingga suplementasi vitamin D berdampak positif terhadap sistem kekebalan tubuh.

Temuan serupa ditemukan pada penelitian Steenhoff et al. (2015) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D3 pada kelompok yang menerima dosis 4.000 IU dan 7.000 IU selama 12 minggu, berpotensi untuk meningkatkan kadar sel T CD4+ yang dibuktikan pada kelompok dosis 4.000 IU CD4% awal sebesar nilai mean \pm SE sebesar 33,2 \pm 8,0 setelah 12 minggu terjadi sedikit peningkatan menjadi 33,4 \pm 7,2. Begitu pula dengan kelompok dosis 7.000 IU yang CD4% awal sebesar 29,7 \pm 12,0 dan tetap stabil selama 6 minggu pertama, lalu setelah 12 minggu menjadi 31,5 \pm 12,6 artinya terjadi peningkatan CD4% daripada kelompok dosis 4.000 IU, meskipun peningkatan ini tidak terlalu besar.

Dosis 7.000 IU juga efektif menurunkan *viral load* RNA menjadi nilai mean \pm SE sebesar 1,55 \pm 0,54 dengan $p < 0,05$ dibandingkan kelompok dosis 4.000 IU yang terjadi peningkatan

meskipun awalnya tidak ada perubahan selama 6 minggu pertama. Kedua dosis suplementasi vitamin D3 setelah 12 minggu meningkatkan kadar 24(OH)D > 32 ng/mL pada kelompok 4.000 IU sebanyak 93% dari 73% subjek dan 87% dari 63% subjek pada kelompok 7.000 IU. Suplementasi vitamin D dengan dosis 7.000 IU juga dikaitkan dengan peningkatan status berat badan, tinggi badan, dan status BMI membaik pada orang dewasa (20 hingga 50 tahun).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Pitman et al. (2023) dengan pemberian dosis 10.000 IU setiap hari suplementasi vitamin D3 selama 24 minggu menunjukkan peningkatan CD4+ memori pusat yang tidak terlalu signifikan pada minggu ke-12 dan ke-24 dengan nilai *mean* 2,06 [0,65 , 3,47], tetapi meningkat setelah penghentian suplementasi atau setelah 36 minggu menjadi nilai *mean* sebesar 2,16 [0,75 , 3,57] dengan CI 95%. Selain itu, terdapat pengurangan total DNA HIV-1 yang baru terlihat setelah 36 minggu, meskipun tidak dijelaskan mengenai perubahan *viral load* pada penderita HIV-1. Total DNA HIV-1 dapat mengukur jumlah DNA virus yang mencakup reservoir virus laten tetapi berpotensi aktif kembali.

Secara keseluruhan, dampak suplementasi vitamin D3 dengan dosis 10.000 IU bervariasi bergantung dengan durasi suplementasi sebab baru terlihat efeknya setelah 36 minggu atau pemberhentian suplementasi. Adapun pada kelompok suplementasi setelah 6 bulan, terjadi peningkatan kadar vitamin

D dalam darah dengan rata-rata meningkat dari 21 ng/mL menjadi 35 ng/mL.

Pada penelitian Eckard et al., (2017) dengan pemberian dosis 18.000 (dosis standar/kontrol), dosis 60.000 IU/bulan (dosis sedang), dan dosis 120.000 IU/bulan (dosis tinggi) terbukti meningkatkan CD4+ dengan median CD4+ nadir menjadi 652 sel/mm³ (IQR: 451, 879) dengan p=0,58 setelah 12 bulan pada kelompok dosis 60.000 IU atau 120.000 IU, sedangkan median CD4+ nadir menjadi 608 sel/mm³ (IQR: 417, 792) dengan p=0,58 pada kelompok dosis 18.000 IU setelah 12 bulan. Hal ini menunjukkan suplementasi vitamin D3 dengan dosis 60.000 IU dan 120.000 IU tampaknya memberikan peningkatan CD4+ yang lebih besar, namun tidak dijelaskan pengukuran awal CD4+, sehingga tidak dapat membandingkan CD4+ dari *baseline* untuk menganalisis perubahannya. Adapun perubahan *viral load* RNA menunjukkan 88% subjek mempertahankan RNA HIV-1 <1000 kopi/mL selama 12 bulan (86% pada kelompok dosis 60.000 IU atau 120.000 IU dan 90% pada kelompok dosis 18.000 IU). Pada kelompok suplementasi juga diikuti dengan peningkatan kadar vitamin D dalam darah sebanyak 71% serta 88% subjek pada kelompok dosis sedang dan 89% serta 93% subjek pada kelompok dosis tinggi yang masing-masing memiliki konsentrasi serum 25(OH)D ≥ 30 dan ≥ 20 ng/ml. Suplementasi vitamin D3 juga menunjukkan perbaikan pada penyakit kehilangan kepadatan mineral tulang,

namun hanya kelompok dosis 120.000 IU yang menunjukkan penurunan penanda pergantian tulang yang signifikan.

Dalam penelitian Almeida-Afonso et al. (2021) melaporkan suplementasi vitamin D3 dosis 50.000 IU/minggu selama 6 bulan signifikan meningkatkan CD4+ menjadi 702 sel/mm³ dengan standar deviasi 304 sel/mm³, p=0,05. Namun, data mengenai perubahan CD4+ pada kelompok plasebo dan *viral load* kedua kelompok tidak disediakan sehingga tidak mungkin untuk membandingkan efektivitas suplementasi dengan plasebo. Sebagai catatan, studi ini hanya memberikan informasi karakteristik *viral load* RNA HIV subjek.

Mayoritas subjek memiliki *viral load* >40 salinan/mL (86,3%) dan sebagian lainnya memiliki *viral load* < 40 salinan/mL (13,7%). Suplementasi vitamin D3 juga berhasil meningkatkan kadar 25(OH)D menjadi 35 ng/mL dengan standar deviasi 10 ng/mL, p=0,04. Suplementasi vitamin D3 pun mencegah hilangnya kalsium dalam penyakit mineral tulang dengan mengurangi kadar kalsium pada urin menjadi 138 mg/24 jam dengan standar deviasi 83 mg/24 jam.

Adapun penelitian yang dilakukan oleh Eckard et al., (2018) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D3 dengan dosis 120.000 IU paling efektif dalam menyumbang peningkatan CD4+ terbesar menjadi 783 sel/mm³ (IQR: 456, 1122) dengan p=0,63 setelah 12 bulan dibandingkan dengan dosis 60.000 IU yang melaporkan hasil penurunan CD4+

dan dosis 18.000 IU yang menunjukkan peningkatan kecil CD4+. Studi ini tidak menjelaskan perubahan *viral load* RNA HIV-1 sehingga tidak dapat mengevaluasi efektivitas suplementasi. Suplementasi vitamin D3 juga berkontribusi meningkatkan kadar vitamin D, pada kelompok dosis tinggi sekitar 11 dari 12 subjek (92%) mencapai konsentrasi 25(OH)D ≥ 30 ng/mL di awal 3 bulan hingga 12 bulan, sedangkan kelompok dosis sedang, 14 dari 18 subjek (78%) mencapai konsentrasi 25(OH)D ≥ 30 ng/mL pada waktu 12 bulan.

Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Modulasi Imun Penderita HIV-1

Kebutuhan dosis vitamin D setiap harinya berdasarkan *American Endocrine Society* adalah 400 IU di tahun pertama kehidupan dan 600-100 IU di tahun berikutnya (Mutlu et al., 2014). Dalam ulasan penelitian ini dilaporkan bahwa skema suplementasi vitamin D bervariasi dalam dosis dan frekuensi pemberian. Dosis harian dihitung berdasarkan dalam durasi minggu atau bulan yang digunakan dalam setiap percobaan (Tabel 1). Dosis suplementasi vitamin D berkisar 7.000 IU setiap hari selama 12 minggu atau 12 bulan sebagai dosis paling umum dan efektif dalam memperbaiki CD4+, menurunkan *viral load* serta mengembalikan kecukupan dengan kadar vitamin D dalam darah pada studi yang dilakukan. Durasi setiap percobaan bervariasi mulai dari 12 minggu hingga 12 bulan. Hal ini didukung oleh Qurban et al. (2022) bahwa dosis harian vitamin D yang ideal

berkisar 1.500 serta 2.000 IU/hari, asupan vitamin D 6.000–10.000 IU/hari dianjurkan untuk dewasa penderita HIV.

Meskipun sebagian besar dosis meningkatkan tingkat kadar vitamin D. Namun, dosis yang menjamin tingkat vitamin D yang stabil juga mesti ditentukan karena masa intervensi yang singkat pada setiap uji coba dan dampak jangka panjang dari suplementasi vitamin D masih belum jelas. Oleh karena itu, studi lanjut diperlukan untuk mengevaluasi keamanan penggunaan jangka panjang dari suplementasi vitamin D. Berdasarkan Tabel 1 pada enam ulasan uji suplementasi vitamin D yang dilakukan, tidak ditemukan adanya toksisitas pada penderita HIV-1 yang mendukung keamanan suplementasi vitamin D. Toksisitas suplementasi vitamin D dikatakan akut apabila dosis vitamin D di atas 10.000 IU/hari yang menyebabkan konsentrasi 25(OH)D serum menjadi >150 ng/mL (Lim & Thadani, 2019).

Ada berbagai faktor yang memengaruhi pemberian suplementasi vitamin D, termasuk letak geografis negara, musim saat penelitian dilakukan, dan etnis yang berdampak pada pigmentasi kulit karena paparan sinar matahari mampu memengaruhi kadar vitamin D. Dalam enam ulasan studi suplementasi vitamin D terhadap pengobatan HIV-1, penelitian dilakukan di berbagai negara seperti USA, Brazil, dan Australia. Sebagian besar lokasi penelitian dilakukan di USA yang mencerminkan fokus besar pemahaman

mendalam mengenai suplementasi vitamin D dalam HIV-1 masih sedikit dilakukan oleh peneliti negara lain.

SIMPULAN

Secara keseluruhan, suplementasi vitamin D pada dewasa penderita HIV-1 berpotensi terhadap modulasi imun khususnya peningkatan CD4+. Meskipun beberapa perubahan CD4+ signifikan secara statistik, ukuran efeknya mungkin kecil. Namun, peran dan mekanisme suplementasi vitamin D dalam memengaruhi modulasi imun pada penderita HIV-1 masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

Kendati demikian, pengaruh suplementasi vitamin D terhadap *viral load* belum mampu dikonfirmasi sebab beberapa uji coba menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan sehingga tidak dapat dievaluasi. Suplementasi vitamin D mungkin dapat menjadi kombinasi yang baik untuk cART. Oleh sebab itu, uji coba dengan populasi yang lebih besar perlu dilakukan untuk menjamin dampak menguntungkan dari suplementasi vitamin D sekaligus menentukan dosis suplementasi vitamin D pada penderita HIV-1. Perlu ditekankan bahwa dampak suplementasi vitamin D bergantung pada jumlah dosis serta lamanya durasi pemberian suplementasi.

DAFTAR RUJUKAN

Aji, S. A. (2016). Vitamin D pada Kehamilan. *Jurnal ARGIPA (Arsip Gizi dan Pangan)*, 1(2), 73-90.

- Almeida-Afonso, R., Finamor, D., Fonseca, L. A. M., Veiga, A. P. R., Monteiro, M. A., Magri, M., Duarte, A. J., & Casseb, J. (2021). Efficacy of vitamin D supplementation among persons living with HIV/AIDS in São Paulo city, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25(3), 1–5.
- Alvarez, N., Aguilar-Jimenez, W., & Rugeles, M. T. (2019). The potential protective role of vitamin D supplementation on HIV-1 infection. *Frontiers in Immunology*, 10, 1-12.
- Appay, V. & Sauce, D. (2014). Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *Journal of Pathology*, 214(2), 231–241.
- Ardiaria, M. (2020). Peran vitamin D dalam pencegahan influenza dan covid-19. *JNH (Journal of Nutrition and Health)*, 8(2), 79–85.
- Astari, L., Safitri, Y. E., & Hinda, D. P. (2014). *Viral load* pada Infeksi HIV. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin*, 21(1), 31–39.
- Aulia, A., Rahayu, S. R., Fauzi, L., & Prameswari, G. N. (2021). Determinan perubahan kadar CD4 pada orang dengan HIV-AIDS koinfeksi TB. *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*, 1(3), 479–490.
- Eckard, A. R., O’Riordan, M. A., Rosebush, J. C., Ruff, J. H., Chahroudi, A., Labbato, D., Daniels, J. E., Uribe-Leitz, M., Tangpricha, V., & McComsey, G. A. (2017). Effects of Vitamin D supplementation on bone mineral density and bone markers in HIV-infected youth. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 76(5), 539–546.
- Eckard, A. R., O’riordan, M. A., Rosebush, J. C., et al. (2018). Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antiviral Therapy*, 23, 315-324.
- Fajardo-Ortiz, D., Lopez-Cervantes, M., Duran, L., Dumontier, M., Lara, M.,

- Ochoa, H., & Castano, V. M. (2017). The emergence and evolution of the research fronts in HIV/AIDS research. *PLoS ONE*, *12*(5), 1–13.
- Hadizadeh, F. (2021). Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutrition Reviews*, *79*(2), 200–208.
- Hamzah, S. (2023). Penyuluhan Human Immunodeficiency Virus (Hiv)/Acquired Immunodeficiency Syndrome (Aids). *Molecular Medical Microbiology, Third Edition*, *1*(1), 2229–2245.
- Jiménez-Sousa, M. Á., Martínez, I., Medrano, L. M., Fernández-Rodríguez, A., & Resino, S. (2018). Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: influence on immunity and disease. *Frontiers in Immunology*, *9*, 1–11.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). *Profil Kesehatan Indonesia 2022*.
- Kemendes. (2023). *Peran Vitamin D dalam Kesehatan Tulang*. Retrieved from Kementerian Kesehatan Indonesia: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/2441/peran-vitamin-d-dalam-kesehatan
- Klassen, K. M., Fairley, C. K., Kimlin, M. G., Hocking, J., Kelsall, L., & Ebeling, P. R. (2016). Vitamin D deficiency is common in HIV-infected southern Australian adults. *Antiviral Therapy*, *21*(2), 117–125.
- Liansyah, T. M. (2018). Aspek Klinis dan Tatalaksana Bayi dengan Ibu Penderita HIV/AIDS. *Jurnal Kedokteran Nangroe Medika*, *1*(4), 32–38.
- Lim, K., & Thadani, R. (2019). Vitamin D Toxicity. *European Journal of Cancer*, *238*–243.
- Mastaglia, S., Watson, D., Bello, N., Fridman, V., Stecher, D., & Oliveri, B. (2017). Vitamin D levels and their impact on mineral metabolism in HIV infected patients: An exploratory study. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, *14*(1), 18–22.
- Mutlu, G. Y., Kusdal, Y., Ozsu, E., Cizmecioglu, F. M., & Hatun, S. (2011). Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, *4*, 1–4.
- Ngullie, D. B. (2019). Vitamin D Status in treatment naive HIV seropositive patients and its correlation with CD4 cells count. *Journal of Medical Science and Clinical Research*, *7*(3), 85–92.
- Orkin, C., Wohl, D. A., Williams, A., & Deckx, H. (2014). Vitamin D deficiency in HIV: A shadow on long-term management? *AIDS Reviews*, *16*(2), 59–74.
- Pitman, M. C., Meagher, N., Price, D. J., Rhodes, A., Chang, J. J., Scher, B., Allan, B., Street, A., McMahon, J. H., Rasmussen, T. A., Cameron, P. U., Hoy, J. F., Kent, S. J., & Lewin, S. R. (2023). Effect of high dose vitamin D3 on the HIV-1 reservoir: a pilot randomised controlled trial. *Journal of Virus Eradication*, *9*(3), 100345.
- Qurban, R., Saeed, S., Kanwal, W., Junaid, K., & Rehman, A. (2022). Potential immune modulatory effect of vitamin D in HIV infection: A review. *Clinical Nutrition ESPEN*, *47*, 1–8.
- Savira, M. (2017). Imunologi human immunodeficiency virus (HIV) dalam kehamilan. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, *8*(1), 1–7.
- Stallings, V. A., Schall, J. I., Hediger, M. L., Zemel, B. S., Tuluc, F., Dougherty, K. A., Samuel, J. L., & Rutstein, R. M. (2015). High-dose vitamin D3 supplementation in children and young adults with HIV: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, *34*(2), e32–e40.
- Steenhoff, A. P., Schall, J. I., Samuel, J., Seme, B., Marape, M., Ratshaa, B., Goercke, I., Tolle, M., Nnyepi, M. S., Mazhani, L., Zemel, B. S., Rutstein, R. M., & Stallings, V. A. (2015). Vitamin D3 supplementation in Batswana children and adults with HIV: a pilot double blind randomized controlled trial. *PLoS ONE*, *10*(2), 1–13.

- Syauqy, A. (2015). Ekspresi enzim metabolisme vitamin D pada sistem reproduksi pria. *Jurnal Kedokteran* 3(1), 1–12.
- Teer, E., & Essop, M. F. (2018). HIV and cardiovascular disease: role of immunometabolic perturbations. *Physiology*, 33(1), 74–82.
- Tehrani, S., Abbasian, L., Dehghan Manshadi, S. A., Hasannezhad, M., Ghaderkhani, S., Keyvanfar, A., Darvishi, A., & Aghdaee, A. H. (2024). Vitamin D deficiency and oral candidiasis in patients with HIV infection: a case–control study. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 1–7.
- Williams, A., Menon, S., Crowe, M., Agarwal, N., Bicler, J., Bbosa, N., Ssemwanga, D., Adungo, F., Moecklinghoff, C., Macartney, M., & Oriol-Mathieu, V. (2023). Geographic and population distributions of human immunodeficiency virus (HIV)-1 and HIV-2 circulating subtypes: a systematic literature review and meta-analysis (2010-2021). *Journal of Infectious Diseases*, 228(11), 1583–1591.
- WHO. (2023). *HIV Data and Statistics*. Retrieved from World Health Organization: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>