

**TESIS**

**PENDERITA COVID-19 DENGAN KOMORBID KARDIOVASKULAR :  
PENGARUH INTERVENSI VITAMIN D SELAMA 30-HARI TERHADAP  
KEJADIAN MAYOR KARDIOVASKULAR DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO**

**Disusun dan diajukan oleh**

**ALBERT SUDHARSONO**

**C165172001**



**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**PENDERITA COVID-19 DENGAN KOMORBID KARDIOVASKULAR :  
PENGARUH INTERVENSI VITAMIN D SELAMA 30-HARI TERHADAP  
KEJADIAN MAYOR KARDIOVASKULAR DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO**

**KARYA AKHIR**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis  
Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**Disusun dan diajukan oleh  
ALBERT SUDHARSONO**

**C165172001**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH  
DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**TESIS**  
**PENDERITA COVID-19 DENGAN KOMORBID KARDIOVASKULAR :**  
**PENGARUH INTERVENSI VITAMIN D SELAMA 30-HARI TERHADAP**  
**KEJADIAN MAYOR KARDIOVASKULAR DI RSUP DR. WAHIDIN**  
**SUDIROHUSODO**

Disusun dan diajukan oleh :

**ALBERT SUDHARSONO**

Nomor Pokok : C165 172 001

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir

pada tanggal 22 Juni 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama

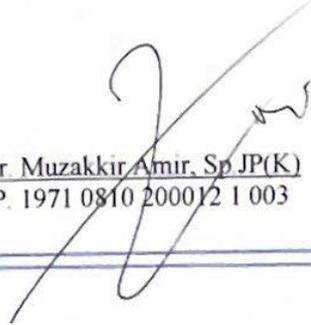
Pembimbing Pendamping

  
Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)  
NIP. 19500329 197612 1 001

  
DR. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP(K)  
NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,

  
Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K)  
NIP. 1971 0810 200012 1 003

  
Prof. Dr dr Haerani Rasyid, Sp PD-KGH, SpGK, FINASIM  
NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS

**PENDERITA COVID-19 DENGAN KOMORBID KARDIOVASKULAR :  
PENGARUH INTERVENSI VITAMIN D SELAMA 30-HARI TERHADAP  
KEJADIAN MAYOR KARDIOVASKULAR DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO**

Disusun dan diajukan oleh :

**ALBERT SUDIARSONO**

Nomor Pokok : C165 172 001

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir

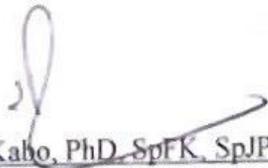
pada tanggal 22 Juni 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

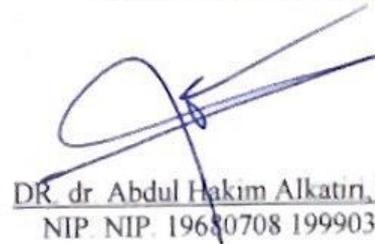
Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama



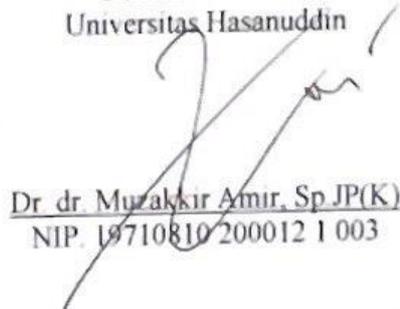
Prof. dr. Peter Kaho, PhD, SpFK, SpJP (K)  
NIP. 19500329 197612 1 001

Pembimbing Pendamping



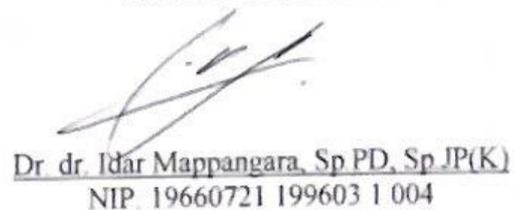
DR. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP(K)  
NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi Jantung dan  
Pembuluh Darah,  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP(K)  
NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran  
Vaskular,  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP(K)  
NIP. 19660721 199603 1 004

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Albert Sudharsono  
Nomor Induk Mahasiswa : C 165 172 001  
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 Juni 2022

Yang menyatakan,

  
Albert Sudharsono

## **PENETAPAN PANITIA PENGUJI**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 22 Juni 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No. 4445/UN4.6.1/KEP/2022, tanggal 22 Juni 2022

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K).

Anggota : 1. DR. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)  
2. DR. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP(K)  
3. DR. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP(K)  
4. DR. dr. Irawaty Djaharuddin SpP(K)  
5. DR. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.kes

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Penderita Covid-19 Dengan Komorbid Kardiovaskular : Pengaruh Intervensi Vitamin D Selama 30-Hari Terhadap Kejadian Mayor Kardiovaskular Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo”. Tesis ini disusun untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis berharap tesis ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan bagi pembaca. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, maka penulisan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D**, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
4. **Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)** sebagai pembimbing utama atas kesediaannya membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta atas kesediaan beliau untuk mendidik, membimbing, dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada penulis selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
5. **Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)** sebagai pembimbing kedua dan juga sebagai Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang selalu memberikan dukungan penuh, motivasi, dan

ilmu yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian tesis dan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.

6. **Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)** sebagai pembimbing ketiga dan Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Universitas Hasanuddin dan sebagai pembimbing akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, nasihat, dan dukungannya selama saya menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
7. **Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)** sebagai pembimbing keempat yang selalu memberikan dukungan penuh, motivasi, dan ilmu yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian tesis dan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
8. **DR. dr. Irawaty Djaharuddin, SpP(K)** sebagai pembimbing kelima yang selalu memberikan dukungan penuh, motivasi, dan ilmu yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian tesis dan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
9. **Dr. dr. Ilham Jaya Pattelongi, Mkes** sebagai pembimbing metodologi penelitian yang senantiasa menyempatkan waktu untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
10. Para Penguji, seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar: **Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K), dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV, dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K), dr. Yulius Pattimang, Sp.A, Sp.JP(K), dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, dr. Andi Alief Utama Armin, M.Kes, Sp.JP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP(K), dr. Az Hafid, SpJP (K)** yang senantiasa penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan ilmu, wawasan, pengalaman, serta motivasi bagi penulis selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
11. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
12. Para pegawai Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: **Ibu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, Kak Rahmat, Kak Enal,**

paramedis, *cleaning service*, *security*, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

13. Teman-teman Angkatan Januari 2018: **dr. Doddy Moniaga, dr. Sandy Palangi, dr. Khairani Ummah, dr. Diza Khairina Mukhlisah, dr. Andrea Wahyu Yoga Susanto, dr. Mario Tri Mulyono** untuk kerjasamanya selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
14. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar: mulai dari senior sampai teman-teman junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini. Terima kasih atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan. Kepada **dr. Andi Tiara S Adam** terimakasih atas segala bantuan yang telah diberikan dalam penyelesaian tesis ini.
15. Teman-teman perawat, tenaga administrasi dan staf Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan teman-teman semua yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada keluarga saya Mami Ayuni Kusuma, Papi Hendrik S Sudharsono dan kedua adik saya William dan Henry Sudharsono yang terus percaya, mendukung dan menguatkan perjuangan saya baik secara materi maupun moril dalam menjalani pendidikan. Tanpa kalian penulis tidak akan mampu menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Tuhan yang Maha Esa membalas segala kebaikan yang telah kalian berikan.

Terakhir saya ucapkan terima kasih kepada dr Gledies Theresye Gosal yang selalu menemani, menyemangati, dan mendukung seluruh aktifitas saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, serta memohon maaf atas segala kekurangan dari tesis ini.

Makassar, 22 Juni 2022

Albert Sudharsono

**PENDERITA COVID-19 DENGAN KOMORBID KARDIOVASKULAR :  
PENGARUH INTERVENSI VITAMIN D SELAMA 30-HARI TERHADAP  
KEJADIAN MAYOR KARDIOVASKULAR DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO**

Peter Kabo, Muzakkir Amir, Idar Mappangara, Abdul Hakim Alkatiri, Irawaty  
Djoharuddin, Ilham Jaya Pattelongi, Albert Sudharsono

**ABSTRAK**

Latar Belakang : Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular (PKV), diabetes tipe 2, dan juga dengan faktor risiko penyakit ini seperti hipertensi, dislipidemia, resistensi insulin, dan disfungsi endotel. sehingga dianggap berperan dalam tingkat keparahan pasien COVID-19. Vitamin D mempengaruhi fungsi sel endotel, sehingga mengatur vasodilatasi sel endotel dependen, mencegah aterosklerosis dan kalsifikasi vaskular sedangkan pada infeksi COVID-19 vitamin D membantu respons peptida antimikroba di epitel pernapasan dan mengurangi reaksi inflamasi terhadap infeksi SARS-CoV-2. Studi observasional telah melaporkan hubungan antara kadar vitamin D serum yang rendah dan peningkatan risiko kejadian mayor kardiovaskular tetapi studi tersebut tidak dilakukan pada pasien dengan COVID-19

Tujuan : Untuk memeriksa apakah suplementasi vitamin D mencegah kejadian mayor kardiovaskular pada pasien penyakit kardiovaskular dengan COVID-19

Metode : Studi kami menilai kadar vitamin D secara acak pada pasien yang datang dengan penyakit kardiovaskular dan terkonfirmasi COVID-19 gejala ringan- sedang yang dirawat di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo, Dari 95 pasien yang memenuhi kriteria inklusi diacak untuk menerima vitamin D sebesar 5000 iu per hari atau 50000 iu lalu diikuti selama 30 hari untuk dipantau hasil luaran utama kejadian mayor kardiovaskular.

Hasil : Penelitian ini melibatkan 95 pasien dengan usia rata-rata  $\pm$  SD 54,29  $\pm$  13,58 tahun dan kadar vitamin D awal 10,3  $\pm$  0,61 ng/ml, dimana 65 (68,4%) adalah laki-laki. Sebanyak 51 pasien (53,7%) mendapatkan 5000 iu per hari, dan sisanya mendapatkan 50000 iu per minggu. Kejadian mayor kardiovaskular terjadi pada 40 pasien ( 42,1%) Kadar vitamin D mengalami peningkatan 55,8% (n=53) meskipun tidak ada perbedaan antara kelompok 5000 iu dan 50000 iu terhadap peningkatan kadar vitamin D maupun kejadian mayor kardiovaskular. Analisis multivariat menunjukkan kadar vitamin D yang rendah (OR 4,3 (3,0-5,6)), penyakit yang mendasari (OR 2,9 (1,1-7,3)), dan koagulopati (OR 6,8 (2,0-22,9)) berperan terhadap kejadian mayor kardiovaskular (p<0,05)

Kesimpulan : Hasil studi tidak mendukung pemberian vitamin D untuk mencegah kejadian mayor kardiovaskular pada pasien PKV dengan COVID-19. Banyak faktor yang dapat menyebabkan kejadian mayor kardiovaskular sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

# **COVID-19 PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDS: THE EFFECT OF A 30-DAY VITAMIN D INTERVENTION ON MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

Peter Kabo, Muzakkir Amir, Idar Mappangara, Abdul Hakim Alkatiri, Irawaty Djaharuddin, Ilham Jaya Pattelongi, Albert Sudharsono

## **ABSTRACT**

**Background :** Vitamin D deficiency is associated with cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes, and also risk factors for this disease such as hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, and endothelial dysfunction. Vitamin D is considered to play a role in the severity of COVID-19 patients. It affects endothelial cell function, thereby regulating endothelial cell dependent vasodilation, preventing atherosclerosis and vascular calcification whereas in COVID-19 infection vitamin D aids antimicrobial peptide response in respiratory epithelium and reduces inflammatory reactions to SARS-CoV-2 infection. Observational studies have reported an association between low serum vitamin D levels and an increased risk of major cardiovascular events but these studies were not conducted in patients with COVID-19

**Objective:** To examine whether vitamin D supplementation prevents major cardiovascular events in cardiovascular disease patients with COVID-19

**Methods:** Our study assessed vitamin D levels at random in patients presenting with cardiovascular disease and confirmed mild-to-moderate COVID-19 who were treated at Dr Wahidin Sudirohusodo Hospital. Of 95 patients who met the inclusion criteria were randomized to receive 5000 iu of vitamin D per days or 50000 iu then followed for 30 days to monitor the main outcome of major cardiovascular events.

**Results:** This study involved 95 patients with a mean age of  $\pm$  SD  $54.29 \pm 13.58$  years and baseline vitamin D levels of  $10.3 \pm 0.61$  ng/ml, of which 65 (68.4%) were male. A total of 51 patients (53.7%) received 5000 iu per day, and the rest received 50000 iu per week. Major cardiovascular events occurred in 40 patients (42.1%) Vitamin D levels increased by 55.8% (n=53) although there was no difference between the 5000 iu and 50000 iu groups in the increase in vitamin D levels and major cardiovascular events. Multivariate analysis showed low levels of vitamin D (OR 4.3 (3.0-5.6)), underlying disease (OR 2.9 (1.1-7.3)), and coagulopathy (OR 6.8 (2.0-22.9)) contributed to major cardiovascular events (  $p < 0.05$ )

**Conclusion:** The study results do not support the administration of vitamin D to prevent major cardiovascular events in CVD patients with COVID-19. Many factors can cause major cardiovascular events so that further studies needs to be done.

## DAFTAR ISI

<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....</b>	<b>iv</b>
<b>PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xiv</b>
<b>1.1 Latar Belakang Masalah.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Pertanyaan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Hipotesis penelitian .....</b>	<b>5</b>
1.4.1 Hipotesis Null.....	5
1.4.2 Hipotesis Kerja (H1).....	5
<b>1.5 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>5</b>
1.5.1 Tujuan Umum.....	5
1.5.2 Tujuan Khusus .....	5
<b>1. Mengetahui rerata kadar serum vitamin D pada pasien dengan COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Mengidentifikasi faktor-faktor yang menyebabkan kejadian mayor kardiovaskular pada pasien dengan COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Mengetahui manifestasi Kejadian Mayor kardiovaskular terbanyak pada pasien dengan COVID-19 paska intervensi 30 hari .....</b>	<b>5</b>
<b>1.6 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>5</b>
1.6.1 Manfaat Ilmiah .....	5
1.6.2 Manfaat pada Tenaga Kesehatan.....	6
1.6.3 Manfaat Kepada Masyarakat.....	6
<b>BAB II .....</b>	<b>7</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 FISILOGI VITAMIN D.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Vitamin D Dan Penyakit Kardiovaskular .....</b>	<b>11</b>
2.2.1 Vitamin D, Sistem Renin Angiotensin Aldosteron, dan Hipertensi .....	15
2.2.2 Vitamin D, Disfungsi Endotel dan Aterosklerosis .....	17
2.2.3 Vitamin D dan Remodeling Jantung .....	19
<b>2.3 Vitamin D dan COVID-19.....</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Defisiensi Vitamin D, COVID-19, dan Badai Sitokin .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5 Telemedicine pada COVID-19 .....</b>	<b>27</b>
2.5.1 Manfaat Implementasi Telemedicine di era COVID-19 .....	29
<b>BAB III.....</b>	<b>32</b>
<b>KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2. Kerangka Konsep.....</b>	<b>33</b>

<b>BAB IV .....</b>	<b>34</b>
<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1 Desain Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....</b>	<b>34</b>
<b>4.5 Jumlah Sampel .....</b>	<b>35</b>
<b>4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....</b>	<b>35</b>
<b>4.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....</b>	<b>36</b>
<b>4.8 Cara kerja .....</b>	<b>36</b>
1. Alokasi Subjek .....	36
2. Cara Penelitian .....	36
<b>4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....</b>	<b>38</b>
4.9.1 Variabel Dependen .....	38
4.9.2 Variabel Independen .....	39
4.9.3 Kriteria Obyektif .....	42
<b>4.10 Pengolahan Data dan Analisis Data .....</b>	<b>44</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>60</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Sintesis dan metabolisme vitamin D .....	10
Gambar 2. 2 Efek Genomik dan non-Genomik vitamin D .....	11
Gambar 2. 3 Berbagai efek vitamin D receptor (VDR) terhadap arteri dan sel jantung.....	15
Gambar 2. 4 Efek defisiensi vitamin D terhadap mekanisme terjadinya hipertensi .....	17
Gambar 2. 5 Badai sitokin, interleukin, dan manifestasi klinis pada COVID-19.....	26
Gambar 2. 6 Pengaruh vitamin D pada sistem kekebalan tubuh, metabolisme kalsium dan sitokin.....	27
Gambar 2. 7 Aplikasi Surveilans COVID-19 Kota Makassar .....	33
Gambar 3. 1 Kerangka Teori .....	32
Gambar 3. 2 Kerangka Konsep .....	33
Gambar 4. 1 Alur Penelitian .....	37

## DAFTAR SINGKATAN

1,25-(OH) <sub>2</sub> D	: 1,25-dihydroxyvitamin D
25-(OH)D	: 25-hydroxyvitamin D
24-OHase	: 25-hydroxyvitamin D-24 hydroxylase
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ANP	: A-type Natriuretic Peptide
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BNP	: B-type Natriuretic Peptide
CAC	: <i>Coronary Artery Calcium</i>
EF	: Ejection Fraction
GJK	: Gagal jantung Kongestif
IOM	: Institute of Medicine
IFN- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
IU	: Internationa Unit
KO	: Knock Out
LVH	: Left Ventricular Hypertrophy
MMPs	: Matrix Metalloproteinase
NHANES	: The National Health and Nutritional Examination Surveys
NG	: nanogram
NO	: Nitric Oxide
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PKV	: Penyakit Kardiovaskular
RAAS	: Renin Angiotensin Aldosterone System
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SKA	: Sindrom Koroner Akut
TIK	: Teknologi Informasi Dan Komunikasi
VDR	: Vitamin D Receptor
VDR-RXR	: Vitamin D Receptor-Retinoic Acid X-Receptor Complex
TGF- $\beta$	: Tumor Growth Factor- $\beta$
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor - $\alpha$

UVB : Ultraviolet B  
VIDA : The Vitamin D Assessment  
VDR-RXR : *Vitamin D Receptor- Retinoic Acid X-Receptor Complex*  
WHI : Women's Health Initiative

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Vitamin D adalah prohormon yang didapatkan dari makanan atau suplemen, vitamin ini larut dalam lemak dan diubah menjadi bentuk aktif di kulit melalui bantuan sinar ultraviolet. Defisiensi Vitamin D diidentifikasi sebagai masalah kesehatan global. Penelitian yang dikeluarkan di Eropa, sebanyak 40% populasi Eropa mengalami defisiensi vitamin D dan 13% diantaranya mengalami defisiensi berat. (Cashman et al. 2016) Di Asia sendiri, kadar serum vitamin 25 (OH)D bervariasi, pada negara seperti Turki dan Jordania, kadar vitamin D lebih rendah pada populasi wanita, sedangkan pada India dan Jepang kadar serum 25 (OH)D juga rendah dengan rata-rata sebesar 35 nmol/l (Lips 2010), sedangkan untuk Asia Tenggara status vitamin D memiliki nilai yang lebih baik. Sebuah studi yang dilakukan di Indonesia dan Malaysia kadar rerata serum 25 (OH)D sebesar 48 nmol/l. (Green et al. 2008)

Peranan vitamin D sangat luas, dari peranan klasik untuk kesehatan tulang sampai pada peranannya untuk meningkatkan daya tahan tubuh. Salah satu regulator renin-angiotensin system (RAS) yang dikenal adalah Vitamin D sebagai ligan dari Vitamin D reseptor yang menekan ekspresi renin dan menjaga keseimbangan rasio Angiotensin-converting enzyme (ACE) atau Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Pada infeksi SARS-CoV2, ACE berperan sebagai pintu masuk utama ke dalam sel untuk beberapa virus korona seperti HCoV-NL63, SARS-CoV dan SARS-CoV-2 yang menyebabkan SARS dan COVID-19. ACE2 merupakan reseptor permukaan sel inang virus tersebut mengalami hipometilasi dan Vitamin D dilaporkan ikut berperan dalam menekan kondisi hipometilasi tersebut.

Studi yang membahas mengenai defisiensi vitamin D ini sudah dibahas dalam beberapa studi, beberapa peneliti mencoba memetakan apakah terdapat hubungan antara rendahnya kadar vitamin D pada pasien yang mengalami Covid-19. Hipotesis bahwa faktor resiko untuk keparahan dan mortalitas pada COVID-19 adalah mereka dengan penyakit-penyakit yang terkait dengan sistem renin-angiotensin yang teraktivasi berlebihan seperti hipertensi, diabetes, cancer, obesitas dan jantung. Sehingga dapat terlihat dengan jelas bahwa infeksi COVID-19 bersamaan dengan aktivasi berlebih dari sistem renin angiotensin ini menciptakan 'badai sitokin' yang akhirnya mengarah pada sindrom kardio-respirasi yang mematikan. (Malek Mahdavi 2020)

Data yang ada pun dengan jelas memperlihatkan bahwa perbaikan kadar 25(OH)D sebanding dengan komorbiditas dari penyakit. Salah satu permasalahan terbesar yang muncul dalam penanganan COVID-19 adalah penyakit kardiovaskular yang tidak terlepas dari RAS. Vitamin D telah dilaporkan terkait erat dengan gagal jantung, koagulasi, dan thrombosis. Vitamin D juga mampu menurunkan resiko infeksi dan kematian COVID-19 dengan berbagai mekanisme seperti merawat pertautan sel, meningkatkan imunitas seluler dengan menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan Interferon- $\gamma$  yang menurunkan badai sitokin, memodulasi imunitas adaptif dengan mensupresi sel T helper tipe 1 dan mempromosikan induksi sel T regulator. (Grant et al. 2020) Melihat pada efek proteksi penggunaan Vitamin D maka berbagai studi yang ada menyarankan penggunaan Vitamin D3 10.000 IU/hari selama 6-8 minggu bagi individu dengan resiko tinggi untuk mencapai kadar Vitamin D 25(OH)D di atas 40-60 ng/mL diikuti dengan penggunaan 5000 IU/hari. (Baeke et al. 2010)

Namun studi lain mengenai kadar Vitamin D yang rendah terkait dengan peningkatan risiko hasil kardiovaskular termasuk infark miokard, stroke, gagal jantung, fibrilasi atrium, tidak terbukti. Vitamin D yang rendah tampaknya menjadi penanda hasil yang buruk, namun peningkatan atau pengobatan dengan vitamin D tidak memperbaiki hasil luaran. Hal ini dikarakan studi ini tidak dikonfirmasi oleh studi pengacakan Mendel, yang menyangkal kemungkinan penyebab. Faktor perancu di dalamnya termasuk hubungan antara kadar Vitamin D yang rendah dan obesitas dan pola hidup sedentari, hal itu sendiri merupakan faktor risiko kardiovaskular.

Hubungan korelasi vitamin D terhadap penyakit kardiovaskular setidaknya dilaporkan dalam studi uji klinis acak berupa pemberian vitamin D dan kalsium karbonat. Studi yang dilakukan oleh Manson dkk menyimpulkan bahwa suplementasi Kalsium dan vitamin D tidak berpengaruh pada kejadian kejadian koroner atau cerebrovaskular yang dipantau menggunakan *coronary artery calcium* (CAC). Meskipun demikian dimungkinkan akibat dosis pemberian Vitamin D yang rendah hanya 400 IU setiap hari sehingga ada kemungkinan pemberian dosis yang lebih tinggi dapat bermanfaat. (Manson et al. 2010)

Studi uji acak penyamaran ganda, placebo-kontrol lainnya pada tahun 2019 yang mencoba meningkatkan dosis pemberian vitamin D dan mengevaluasi suplementasi vitamin D dosis tinggi setiap bulan (100.000 IU D3) terhadap responden usia di atas 50 tahun selama 3 tahun, hasilnya pemberian vitamin D dosis tinggi tidak mencegah penyakit kardiovaskular, kanker, atau penurunan insiden fraktur pada populasi tersebut, termasuk dalam 25% pasien yang memiliki karakter dasar level vitamin D dibawah 20 ng / mL. (Scragg 2019) Studi lain

nya *Vital trial* yang melibatkan sampel sebesar 25871 orang tidak berhasil membuktikan baik asam lemak n-3 (1g / hari) maupun Vit D3 (2000 IU / hari) efektif untuk pencegahan kardiovaskular primer atau kejadian kanker di antara pria dan wanita paruh baya yang sehat selama 5 tahun pemantauan. Studi Ini adalah salah satu percobaan suplementasi Vitamin D terbesar yang menargetkan hasil kardiovaskular dan yang paling pasti menentang manfaat suplementasi. (Manson et al. 2012) Semua studi tersebut membuktikan suplementasi Vitamin D tidak meningkatkan hasil luaran kardiovaskular, walau demikian *National Academy of Medicine* merekomendasikan pemberian suplemen vitamin D pada kelompok usia 19-70 tahun sebanyak 600 IU setiap hari dan kelompok Usia di atas 70 tahun sebesar 800 IU setiap hari, dimana kadar <12 ng / mL menunjukkan defisiensi, 12-20 ng / mL tidak adekuat, dan di atas 20 ng / mL cukup untuk tulang dan kesehatan secara keseluruhan. Namun The Endocrine Society merekomendasikan untuk mencapai level  $\geq 30$  ng / mL. (McKenna and Murray 2014)

Faktor penting dalam memperlambat penularan virus adalah *social distancing* atau yang dimungkinkan adalah pengurangan kontak orang-ke-orang dan menerapkan protokol kesehatan yang baik seperti menggunakan masker dan mencuci tangan dengan sabun. Untuk mengurangi transmisi, pembatasan perjalanan telah ditetapkan dan diberlakukan di seluruh dunia, dan sebagian besar kota telah dikarantina. Bencana alam dan epidemi memberikan banyak tantangan dalam memberikan perawatan kesehatan, akibatnya, solusi unik dan inovatif diperlukan untuk memenuhi kebutuhan kritis pasien COVID-19 dan orang lain yang membutuhkan layanan perawatan kesehatan. Dalam hal ini, kemajuan teknologi memberikan pilihan baru. Salah satu cara efektif untuk memberikan pelayanan adalah dengan menggunakan teknologi yang optimal sehingga meminimalkan bahaya paparan langsung dari orang ke orang. (Monaghesh and Hajizadeh 2020)

Penggunaan teknologi *telehealth* adalah pendekatan yang berpusat pada pasien dan melindungi pasien, dokter, serta orang lain. Telehealth adalah pemberian layanan perawatan kesehatan oleh para profesional perawatan kesehatan, di mana jarak merupakan faktor penting, melalui penggunaan teknologi informasi dan komunikasi (TIK) untuk pertukaran informasi yang valid dan benar. (WHO 2019) Dengan evolusi yang cepat dan perampingan elektronik portabel, kebanyakan keluarga memiliki setidaknya satu perangkat digital, seperti smartphone (Valle et al. 2017) dan webcam yang menyediakan komunikasi antara pasien dan penyedia layanan kesehatan. (Jahanshir et al. 2019) Dokter yang berada di karantina dapat menggunakan layanan ini untuk merawat pasien mereka dari jarak jauh. (Hollander and Carr 2020)

Pada keadaan pandemic terdapat berbagai keuntungan dalam menggunakan teknologi telehealth, terutama dalam perawatan non-darurat / rutin dan dalam kasus di mana layanan tidak memerlukan interaksi langsung antara pasien-penyedia, seperti menyediakan layanan psikologis. Perawatan jarak jauh mengurangi penggunaan sumber daya di pusat kesehatan, meningkatkan akses ke perawatan, sementara meminimalkan risiko penularan langsung agen infeksi dari orang ke orang.(Charles 2000) Selain bermanfaat dalam menjaga keselamatan orang, termasuk masyarakat umum, pasien dan petugas kesehatan, keuntungan penting lainnya adalah menyediakan akses luas ke pemberi perawatan. Oleh karena itu, teknologi ini merupakan pilihan yang menarik, efektif dan terjangkau.(Chauhan et al. 2020)

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat diidentifikasi masalah penelitian sebagai berikut:

- Belum ada data dasar serum vitamin D pada pasien dengan COVID-19 dengan komorbid kardiovaskular
- Vitamin D terbukti bermanfaat pada COVID-19 namun tidak terbukti pada pencegahan penyakit kardiovaskular, namun efektifitas nya terhadap kejadian mayor kardiovaskular pada pasien COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular belum diketahui.
- Dosis vitamin D yang dapat memberikan manfaat pada pasien dengan COVID-19 komorbid kardiovaskular belum diketahui
- Belum adanya data yang melaporkan manfaat penggunaan Telemedicine terhadap pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular pada pemantauan 30 hari.

## **1.3 Pertanyaan Penelitian**

Berdasarkan identifikasi masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Berapa kadar rerata serum Vitamin D aktif pada populasi pasien dengan COVID-19 dan komorbid kardiovasular?
2. Faktor apa saja yang berperan dalam kejadian mayor kardiovaskular pada pasien dengan penyakit kardiovaskular?

3. Adakah peranan pemberian vitamin D pada pasien dengan COVID-19 dengan komorbid kardiovaskular?

## **1.4 Hipotesis penelitian**

### **1.4.1 Hipotesis Null**

Tidak terdapat faktor yang mempengaruhi terapi vitamin D dalam menurunkan kejadian mayor kardiovaskular pada penderita COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular

### **1.4.2 Hipotesis Kerja (H1)**

Terdapat faktor yang mempengaruhi terapi vitamin D dalam menurunkan kejadian mayor kardiovaskular pada penderita COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular.

## **1.5 Tujuan Penelitian**

### **1.5.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian suplemen vitamin D pada pasien dengan COVID-19 komorbid kardiovaskular yang di *follow-up* menggunakan *telemedicine* terhadap kejadian mayor kardiovaskular.

### **1.5.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui rerata kadar serum vitamin D pada pasien dengan COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular
2. Mengidentifikasi faktor-faktor yang menyebabkan kejadian mayor kardiovaskular pada pasien dengan COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular
3. Mengetahui manifestasi Kejadian Mayor kardiovaskular terbanyak pada pasien dengan COVID-19 paska intervensi 30 hari

## **1.6 Manfaat Penelitian**

### **1.6.1 Manfaat Ilmiah**

Diharapkan dapat menjawab mengenai manfaat vitamin D dalam tatalaksana COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular yang dipantau menggunakan *telemedicine* terhadap kejadian mayor kardiovaskular.

### **1.6.2 Manfaat pada Tenaga Kesehatan**

Diharapkan tenaga kesehatan dapat lebih mawas dengan menggunakan aplikasi telemedicine dalam pemantauan pasien COVID-19, sesuai dengan protokol kesehatan agar mengurangi kontak dan resiko kejadian infeksi COVID-19, sehingga memudahkan tenaga medis dalam memberikan laporan terkini mengenai pasien.

### **1.6.3 Manfaat Kepada Masyarakat**

Diharapkan hasil penelitian dapat menjadi sumber informasi untuk masyarakat mengenai aplikasi pelayanan klinis yang dapat digunakan sebagai media untuk melaporkan keadaan diri sendiri saat sakit, serta sebagai media dalam menyampaikan perkembangan klinis terutama pada pasien yang isolasi mandiri atau bergejala ringan hingga sedang.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

Akhir-akhir ini, Vitamin D mendapatkan perhatian luas dari banyak peneliti seiring merebaknya pandemi COVID-19. Pertama kali diteliti pada tahun 1920, Vitamin D dapat mencegah penyakit rickettsia, yang kemudian dalam studi-studi selanjutnya berkembang pada penyakit non-skeletal seperti fungsi imun, penyakit kardiovaskular dan kanker. Namun, data mengenai vitamin D banyak terbukti pada studi pertumbuhan dan pemeliharaan tulang, sedangkan pada studi lainnya seperti pada kasus infeksi dan degenerative belum banyak data yang tersedia. Studi observasional yang sudah di publikasi menunjukkan adanya hubungan antara suplementasi vitamin D terhadap infeksi pernapasan terutama pada populasi yang mengalami defisiensi vitamin D, namun pada studi klinis acak lainnya studi ini memberikan hasil yang beragam.

Sejak berawal dari Wuhan, Hubei, Tiongkok di akhir 2019, hingga kini pandemi COVID-19 masih terus berlanjut diseluruh dunia. Pasien dengan COVID-19 memiliki gejala utama berupa demam (85%), dan pada permulaan awal 45% kasus termasuk sesak nafas, batuk kering, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, mual atau muntah dan diare. (Guan et al. 2020) Selain itu, nyeri tulang dan otot, menggigil, sakit kepala sedang, anosmia dan ageusia juga sering menjadi gambaran klinis pada pasien COVID-19. Diagnosis diperkuat dengan temuan pemeriksaan penunjang radiologis yang menunjukkan kekeruhan paru-paru bilateral. Pada tingkat keparahan yang lebih berat kerusakan jaringan paru-paru dapat menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), di mana konsekuensi potensial adalah syok septik. Penegakan diagnosis menggunakan sampel yang dikumpulkan dari tenggorokan dan usap hidung berguna yang kemudian dianalisis dengan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mendeteksi infeksi SARS-CoV-2. (Guan et al. 2020; Vaira et al. 2020)

Studi yang diliris oleh *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, hasil studi analisis dari uji klinis acak D-Health pada 20.000 orang dewasa Australia yang direkrut dari populasi umum menunjukkan bahwa dosis bulanan vitamin D tidak mengurangi risiko atau tingkat keparahan infeksi pernapasan akut. Meskipun jika ditelaah secara dalam, analisis menunjukkan efek signifikan secara statistik pada lama gejala, namun penurunannya kecil dan tidak mungkin bermakna secara klinis. (Pham et al. 2021) Pada 17 Desember 2020, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), merekomendasikan studi terbaru tentang vitamin D dan COVID-19. Mereka mendukung saran bagi setiap orang untuk mengonsumsi suplemen vitamin D untuk menjaga kesehatan tulang dan otot selama musim gugur dan musim dingin. Hal juga

diluncurkan sebelumnya di Skotlandia. Para peneliti studi yang mempelajari vitamin D menyambut baik rekomendasi tersebut sehingga menyarankan untuk lebih banyak penelitian, khusus pada kasus COVID-19. Suplementasi vitamin D secara umum aman dan berpotensi rendah toksisitas kemungkinan akan sangat sebanding dengan potensi manfaat yang terkait dengan perlindungan dari COVID-19. (Benskin 2020)

Terdapat perbedaan pengetahuan dan pemahaman mengenai peran vitamin D dalam pencegahan penyakit kardiovaskular, walau beberapa studi menyatakan adanya perlindungan terhadap kardiovaskular, (Giovannucci et al. 2008) investigasi studi klinis lainnya tidak melaporkan hal yang sama, (Melamed et al. 2008), walaupun sebagian besar sistematik review dan meta-analisis memberikan hasil yang membingungkan. (Chung et al. 2009; Wang et al. 2010) Reseptor vitamin D diekspresikan di seluruh pembuluh darah, termasuk sel otot polos pembuluh darah, sel endotel dan kardiomyosit, yang memproduksi  $1\alpha$ -hydroxylase yang mengkonversi 25-hydroxyvitamin D menjadi calcitriol. Calcitriol disebutkan dapat menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah, meregulasi sistem renin-angiotensin, menurunkan koagulasi, dan memiliki efek anti inflamasi. (Danik and Manson 2012; Pike and Christakos 2017) Sehingga pemberian suplemen vitamin D yang dilaporkan dapat mengurangi risiko infeksi dan tingkat keparahan COVID-19.

Meski beberapa penelitian terbaru menunjukkan adanya hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan risiko yang lebih besar untuk terinfeksi virus COVID-19, menurut para ahli hal tersebut belum cukup membuktikan bahwa vitamin D memang dapat melindungi tubuh dari virus COVID-19. Studi mengenai peranan vitamin D pada penderita COVID-19 yang komorbid dengan penyakit kardiovaskular (PKV) seperti sindrom koroner akut (SKA), penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif (GJK), dan aritmia juga belum ada.

## 2.1 FISILOGI VITAMIN D

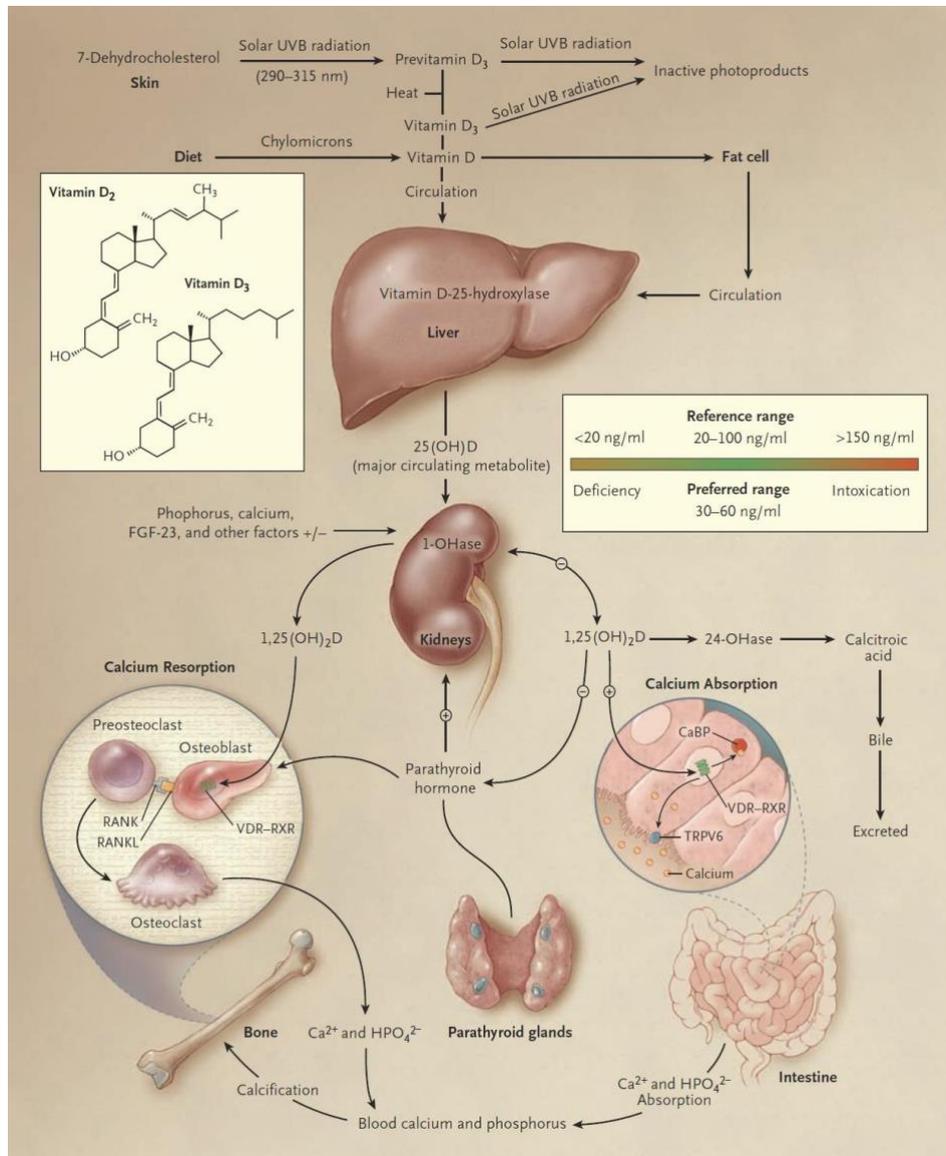
Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang mempunyai fungsi endokrin seperti hormon steroid sehingga digolongkan sebagai hormon sterol atau disebut juga prohormon yang berperan penting pada metabolisme kalsium di dalam tubuh (Holick, 2005). Vitamin D memiliki 5 bentuk yang diketahui, yaitu *Ergocalciferol* (D2), *Cholecalciferol* (D3), *Calcidiol or Calcifidiol* (25-OH hydroxyvitamin D), dan *Calcitriol* (1,25 dihydroxy-vitamin D). *Ergocalciferol* banyak ditemukan pada tumbuhan dan hewan tanpa tulang belakang, biasa digunakan sebagai fortifikasi dalam makanan, sedangkan *cholecalciferol* umumnya ditemukan terutama pada hewan bertulang belakang dan sering didapatkan dalam minyak ikan seperti

salmon, *mackerel*, *herring*, dan sarden. *Cholecalciferol* dapat diperoleh melalui makanan dan sintesis kulit manusia (Perez-Hernandez, 2016).

Vitamin D3 atau bentuk aktif vitamin D dihasilkan dari prekursor kolesterol langsung (7-dehydrokolesterol) yang terdapat dibawah kulit yang menggunakan energi komponen UV-B dari sinar matahari dalam reaksi yang tidak memerlukan bantuan enzim. Dalam jalur klasik, vitamin D3 berikatan dengan *vitamin D-binding protein*, yang akan dibawa ke hati dimana vitamin D akan dirubah dengan enzim vitamin D-25-*hydroxylase* menjadi 25-*hydroxyvitamin D* [25(OH)D] menjadi bentuk hidroksi tunggal (25-hidroksivitamin D). Bentuk vitamin D ini secara biologis inaktif dan harus dikonversi terlebih dahulu di ginjal oleh enzim 25-*hydroxyvitamin D-1 $\alpha$  hydroxylase* (1-OHase) menjadi bentuk aktif 1,25-*dihydroxyvitamin D* menjadi bentuk hidroksi ganda [1,25-(OH)<sub>2</sub>D] di ginjal dan bahkan di sel-sel imun yang aktif melawan infeksi. Fosfor serum, kalsium, *fibroblast growth factor-23*, dan faktor lainnya dapat meningkatkan atau menurunkan produksi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D renal. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D menurunkan sintesisnya melalui umpan balik negatif dan sekresi hormon paratiroid oleh kelenjar paratiroid.

Sebaliknya ketika terjadi penurunan kadar kalsium akan meningkatkan hormon paratiroid yang kemudian merangsang reabsorpsi kalsium tubular serta menstimulasi ginjal untuk memproduksi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Hormon paratiroid juga berperan dalam aktivasi osteoblas yang menstimulasi transformasi preosteoklas menjadi osteoklas matur. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D meningkatkan ekspresi 25-*hydroxyvitamin D-24 hydroxylase* (24-OHase) untuk katabolisme 1,25-(OH)<sub>2</sub>D menjadi bentuk larut air, bentuk inaktif asam kalsitrol yang diekskresikan melalui empedu (Gambar 2.1)

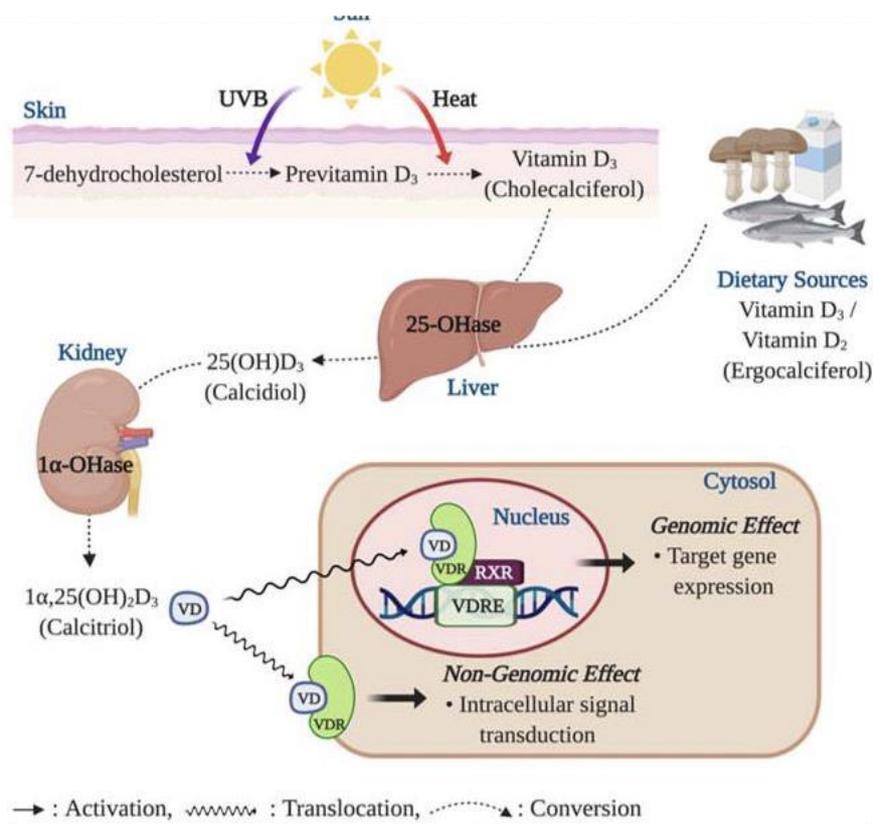
Fungsi utama vitamin D adalah berhubungan dengan homeostasis kalsium dan fosfor yang berperanan penting dalam kesehatan dan mineralisasi tulang dan otot. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D meningkatkan absorpsi kalsium di usus halus melalui interaksi dengan *vitamin D receptor-retinoic acid x-receptor complex* (VDR-RXR) untuk meningkatkan ekspresi kanal kalsium epithelial. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D melalui reseptornya di osteoblast akan merangsang pematangan proosteoklas menjadi osteoklas matur. Osteoklas matur akan melepaskan kalsium dan fosfor dari tulang, serta mempertahankan kadar kalsium dan fosfor di dalam darah (Holick, 2007).



Gambar 2. 1 Sintesis dan metabolisme vitamin D

Selain organ skeletal, Vitamin D juga diketahui berperan pada organ non-skeletal (otak, prostat, payudara, kolon dan pankreas serta sel imun) reseptor vitamin D yang merespon terhadap 1,25-(OH)<sub>2</sub>D yang merupakan bentuk aktif vitamin D. Vitamin D memiliki fungsi genomik dan non-genomik, dimana kedua fungsi ini akan dimediasi oleh Vitamin D Receptor (VDR) (Gambar 2.1). *Vitamin D Receptor* merupakan bagian dari reseptor nuklear, dan memiliki fungsi regulasi banyak gen yang dipromotori oleh elemen vitamin D. Gen-gen ini terlibat dalam proses regulasi potensial terhadap penyakit kardiovaskular, termasuk proliferasi dan diferensiasi sel, apoptosis, stres oksidatif, transpor membran, homeostasis matrix, mineralisasi jaringan, dan adhesi sel. Pada sistem kardiovaskular VDR ini ditemukan pada banyak tipe sel, seperti sel otot polos pembuluh darah, sel endotel, kardiomyosit, sel imun, dan platelet. VDR berikatan kuat dengan 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, sehingga secara langsung maupun tidak

langsung 1,25-(OH)<sub>2</sub>D mengontrol lebih dari 200 gen, termasuk gen yang berperan dalam regulasi proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis dan angiogenesis. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D menurunkan proliferasi sel normal dan sel kanker dan menginduksi diferensiasi terminal. (Kim et al. 2020) 1,25-dihydroxyvitamin D juga merupakan imunomodulator yang poten. Monosit dan makrofag yang terpapar lipopolisakarida bakteri akan meningkatkan regulasi gen reseptor vitamin D dan gen *25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase* yang kemudian akan meningkatkan produksi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D dan menghasilkan cathelicidin, sebuah peptida yang dapat menghancurkan agen infeksius. Selain itu 1,25-(OH)<sub>2</sub>D menghambat sintesis renin, meningkatkan produksi insulin, dan meningkatkan kontraktilitas miokard.(Kim et al. 2020)



Gambar 2. 2 Efek Genomik dan non-Genomik vitamin D

## 2.2 Vitamin D Dan Penyakit Kardiovaskular

*The National Health and Nutritional Examination Surveys (NHANES)* III tahun 1988-1994 melaporkan defisiensi vitamin D (*Calcidiol* < 20 ng/ml) berhubungan dengan angina, infark miokard, dan gagal jantung dibandingkan dengan kadar vitamin D yang lebih tinggi. Beberapa faktor risiko kardiovaskular seperti diabetes, hipertensi, obesitas, peningkatan trigliserida, dan mikroalbuminuria berhubungan dengan status vitamin D yang rendah. Pada studi tahun 2000 sampai 2004, defisiensi vitamin D berhubungan dengan penyakit jantung

koroner, gagal jantung dan kelainan arteri perifer. Mortalitas kardiovaskular cenderung meningkat pada pasien dengan kadar vitamin D yang rendah. (Melamed et al. 2008) Penelitian *Health Professional* yang diikuti selama 10 tahun memperlihatkan terdapat peningkatan risiko infark miokard pada pria tanpa riwayat penyakit kardiovaskular dengan defisiensi vitamin D (*Calcidiol* < 15 ng/ml). *Framingham Offspring Study* memperlihatkan penderita tanpa riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya dengan defisiensi vitamin D berat (*Calcidiol* < 10 ng/ml) berisiko mendapatkan penyakit kardiovaskular setelah 5 tahun. (Giovannucci et al. 2008)

Vitamin D dan VDR banyak dihubungkan dengan peningkatan resiko hipertensi melalui jalur sistem renin angiotensin aldosteron, proses disfungsi endotel dan aterosklerosis hingga infark miokard, serta proses fibrosis dan hipertrofi miokard yang kemudian dapat menyebabkan gagal jantung atau kardiomiopati. Jantung dan pembuluh darah merupakan jaringan target vitamin D dan ekspresi dari VDR dan enzim *1 $\alpha$ -hydroxylase*. (Gambar 2.3). Sebuah penelitian menggunakan mencit dengan memperhatikan vitamin D *receptor-knockout* dan *1 $\alpha$ -hydroxylase-knockout*, mencit tetap mengalami gagal jantung meskipun kadar kalsium di tubuhnya dalam batas normal. Peningkatan aktivasi dari sistem renin angiotensin aldosteron dianggap sebagai jalur mediasinya oleh karena blokade dengan ACE inhibitor seperti captopril mengembalikan kelainan kardiak ini pada model mencit. Peranan penting vitamin D terhadap miokard juga didukung oleh adanya peningkatan ekspresi VDR pada hipertrofi miokard. Ekspresi miokard meningkat pada miosit jantung dan fibroblas setelah diberikan *pro-hypertrophic vasoactive peptide endotheline*. Studi eksperimental memperlihatkan fungsi antiproliferasi dan antihipertrofi dari metabolit vitamin D, dimana terdapat penurunan regulasi dari beberapa gen yang terlibat dalam hipertrofi miokard. Aktivasi VDR memodulasi aliran kalsium jantung kemudian menginduksi akselerasi relaksasi dari kardiomiosit, yang selanjutnya memperbaiki fungsi diastolik jantung. Beberapa studi klinis juga menemukan pasien dengan gagal jantung memiliki status vitamin D yang jelek, namun masih belum jelas apakah defisiensi vitamin D merupakan konsekuensi dari gagal jantung atau memiliki peranan tersendiri terhadap gangguan miokard. (Norman and Powell 2014)

Suplementasi vitamin D pada orang tua dengan dosis 700-800 IU perhari menurunkan risiko jatuh dan fraktur. Perlu diperhatikan dosis penyesuaian pada kondisi khusus yang berpotensi untuk terjadi efek samping akibat interaksi dengan terapi lain (seperti penggunaan bersama digoksin yang berpotensi untuk terjadi aritmia karena efek hiperkalsemia selama terapi), atau gangguan metabolisme vitamin D pada penderita gagal ginjal kronik (Bordelon et al. 2009)

Studi mengenai suplementasi vitamin D dengan resiko kejadian kardiovaskular masih terbatas terbatas. Adanya heterogenitas antar studi dalam hal populasi, dosis vitamin D, lama intervensi, inklusi kalsium dalam penanganan dan pengukuran luaran masih menjadi hambatan. Faktor yang paling membatasi dalam studi adalah durasi dari studi uji coba, belum banyak trial yang dilakukan dalam waktu jangka panjang, terutama dalam hal pengukuran potensi preventif dari vitamin D. Dalam sebuah studi uji klinis tersamar acak ganda dengan kontrol plasebo dimana partisipan berusia lanjut di Inggris mendapatkan suplementasi vitamin D3 100.000 IU setiap 4 bulan selama 5 tahun tidak memberikan manfaat dalam luaran penyakit kardiovaskular. Selain itu sebuah ulasan sistematis dari 18 studi uji acak mengenai manfaat suplementasi vitamin D (dengan atau tanpa kalsium) terhadap luaran kardiometabolik, sebanyak 4 studi yang melaporkan mengenai insiden kardiovaskular. Tidak terdapat penurunan resiko kardiovaskular yang signifikan yang ditemukan pada trial-trial ini. (Trivedi et al. 2003)

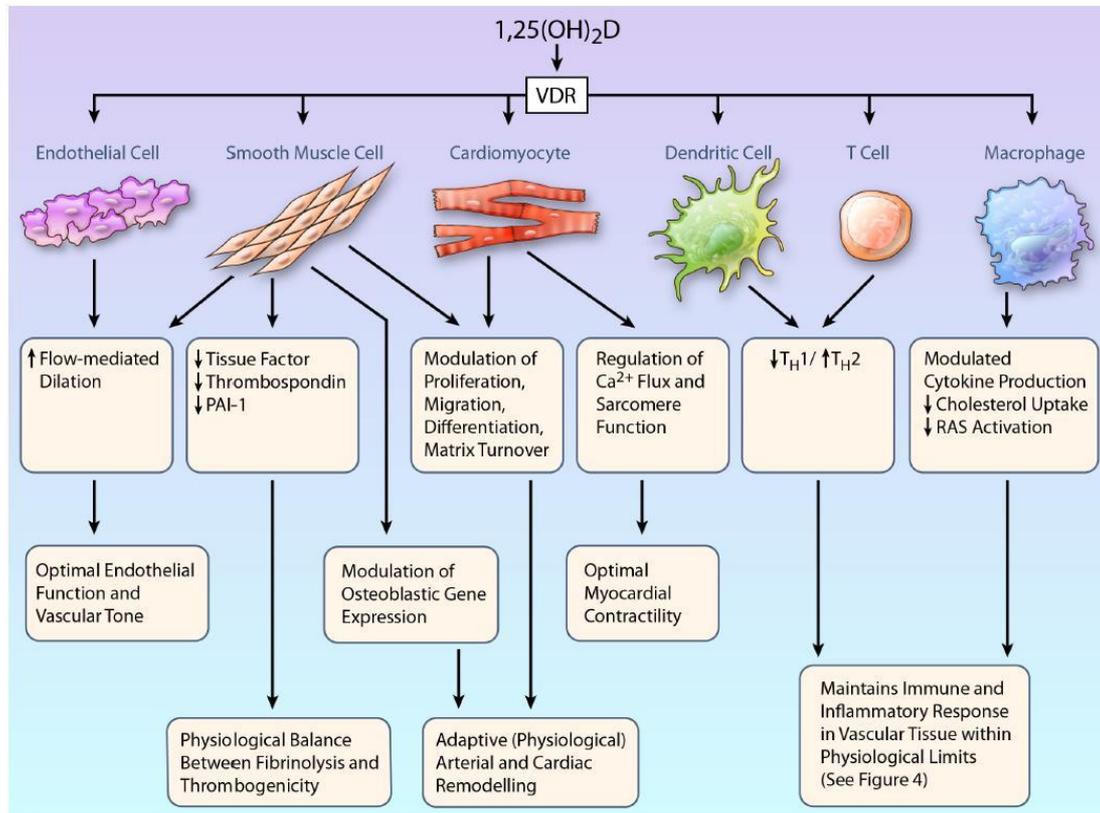
Wanita postmenopause dalam *Women's Health Initiative* (WHI) mendapatkan kalsium karbonat (1000 mg/hari) dan vitamin D (400 IU/hari) tidak ditemukan adanya penurunan resiko kejadian koroner atau stroke dalam periode pemantauan 7 tahun. Pemberian kalsium dan vitamin D juga tidak memberikan efek terhadap penurunan tekanan darah, hipertensi, dan kalsifikasi arteri koroner, suplementasi juga tidak menurunkan insiden gagal jantung secara keseluruhan. (Cauley et al. 2013) Studi terbaru mengenai suplementasi vitamin D melaporkan luaran kardiovaskular sebagai luaran primernya. Pada tahun 2017, hasil dari studi *the Vitamin D Assessment* (VIDA), sebuah studi uji acak ganda tersamar dengan kontrol plasebo terhadap efek suplementasi Vitamin D dosis tinggi perbulan terhadap populasi umur 50 – 84 tahun, dipublikasikan. 5110 pasien dilakukan randomisasi untuk mendapatkan vitamin D 200.000 IU inisial diikuti 100.000 IU setiap bulan atau plasebo. Luar primer termasuk infark miokard, angina, gagal jantung, hipertensi, aritmia, penyakit jantung iskemik kronik, aterosklerosis, stroke, dan trombosis vena. selain itu analisis subgrup juga dilakukan pada pasien dengan defisiensi vitamin D (< 20 ng/mL) dan menderita penyakit kardiovaskular. Hasil dari studi ini adalah pemberian suplementasi vitamin D dosis tinggi perbulan tidak memberikan benefit terhadap kesehatan kardiovaskular dibandingkan dengan plasebo. (Scragg et al. 2017)

Studi lainnya, VITAL, menilai efek pemberian suplementasi vitamin D yang lebih sering (2000 IU dan 1 gram omega-3 perhari) terhadap penyakit kardiovaskular dan kanker. Luar primer adalah kejadian kardiovaskular, termasuk infark miokard stroke, kematian yang berhubungan dengan jantung. Sebanyak 25.871 subyek partisipan dengan rerata pemantauan 5,3 tahun. Studi ini menemukan suplementasi vitamin D tidak memiliki keuntungan terhadap kesehatan kardiovaskular. (Manson et al. 2019). Sebuah meta analisis terbaru dengan total

83.291 pasien, termasuk studi VIDA dan VITAL di dalamnya, mengindikasikan suplementasi vitamin D tidak memberikan manfaat terhadap kesehatan kardiovaskular. Selain itu meta analisis ini juga memperlihatkan suplementasi vitamin D tidak memberikan keuntungan terhadap luaran sekunder yaitu infark miokard, stroke, mortalitas kardiovaskular, dan kematian karena penyebab lain. Namun demikian, meta analisis ini memiliki keterbatasan yaitu kurang lengkapnya data spesifik pasien sehingga analisis subgrup sulit dilakukan (Barbarawi et al. 2019)

Sebuah studi uji acak ganda tersamar yang melibatkan 283 subyek etnis kulit hitam yang diberikan plasebo, atau vitamin D 1000, 2000, 4000 IU/hari selama 3 bulan, memperlihatkan penurunan yang signifikan tekanan darah sistolik sebesar 0,2 mmHg untuk setiap 1 ng/mL peningkatan kadar vitamin D didalam darah, namun tidak ditemukan efek terhadap tekanan darah diastolik. (Forman et al. 2013) Sebuah studi uji acak ganda tersamar dengan control plasebo (n = 105) terhadap individu lanjut usia dengan defisiensi vitamin D (25-(OH)D < 20 ng/mL) dan gagal jantung sistolik, dimana subyek diberikan 100.000 vitamin D2 oral atau plasebo saat baseline dan 10 minggu kemudian. Luaran fungsional, kualitas hidup, dan biomarker (*B-type natriuretic peptide* (BNP) dan *tumor necrosis factor* (TNF alpha)) diukur saat baseline, 10 minggu dan 20 minggu. Terdapat penurunan signifikan dari BNP pada grup yang mendapatkan terapi dibandingkan dengan plasebo, namun TNF alpha tidak. Meskipun terdapat penurunan BNP, kapasitas fisik yang diukur dengan *6-minute walk test* tidak menunjukkan perbaikan. (Witham et al. 2010)

Pada trial VINDICATE, sebuah *double blind randomized placebo controlled trial* subyek dengan disfungsi sistolik (*ejection fraction* (EF)  $\leq$  45%) dan defisiensi vitamin D (< 20 ng/mL) VINDICATE. (Witte et al. 2016) Sampai saat ini belum ada rekomendasi resmi dari organisasi kardiovaskular di dunia untuk pemberian suplementasi vitamin D pada orang dengan penyakit kardiovaskular. Pemeriksaan rutin terhadap kadar vitamin D didalam darah juga belum di rekomendasikan sebagai langkah kuratif maupun preventif baik pada orang yang beresiko menderita maupun yang sudah menderita penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu pemberian suplemen vitamin D haruslah memiliki dasar yang kuat seperti adanya gejala dan manifestasi klinis dari defisiensi vitamin D serta bukti dari hasil pemeriksaan kadar vitamin D di dalam darah.



Gambar 2. 3 Berbagai efek vitamin D receptor (VDR) terhadap arteri dan sel jantung

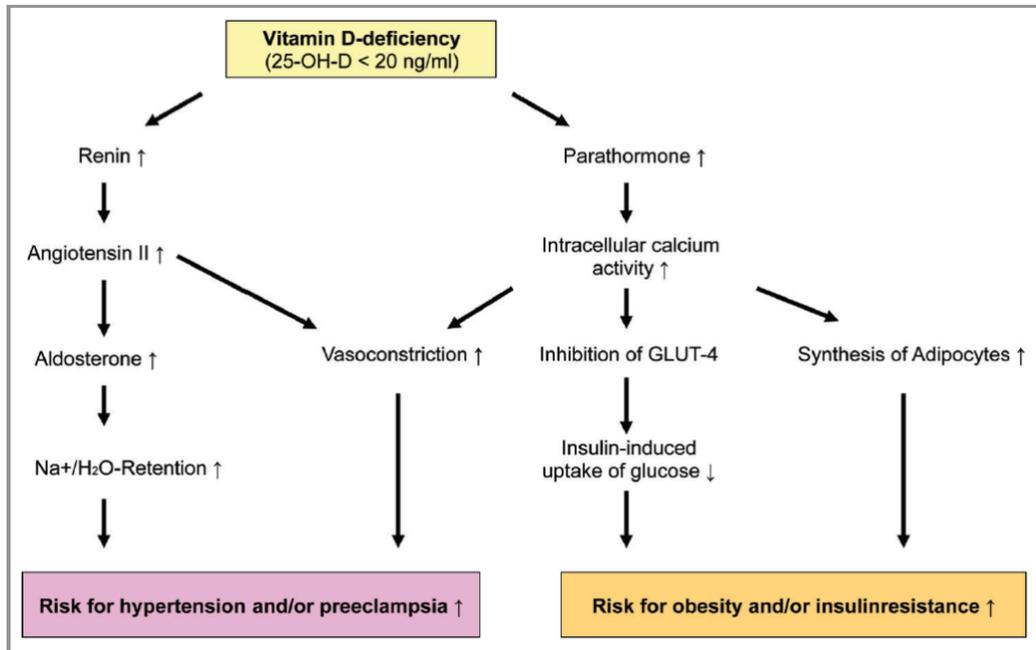
### 2.2.1 Vitamin D, Sistem Renin Angiotensin Aldosteron, dan Hipertensi

Sistem renin angiotensin aldosteron berperan dalam mempertahankan resistensi vaskular, sintesis angiotensin II, homeostasis cairan ekstraselular, dan pelepasan aldosteron. Baik aktivitas renin maupun hipertensi ditemukan berhubungan dengan kadar 25 (OH) D dalam banyak studi. Studi dari berbagai grup baik pada hewan coba maupun manusia, memperlihatkan vitamin D menurunkan aktivitas renin angiotensin, dan supresi gen renin. Studi epidemiologis menunjukkan hubungan antara paparan sinar matahari yang tidak adekuat, defisiensi vitamin D dan hipertensi atau peningkatan aktivitas renin plasma. Sebuah analisis potong lintang pada pasien dengan hipertensi yang memiliki kadar renin yang rendah menunjukkan renin berhubungan dengan kadar 25(OH) D dan secara positif berhubungan dengan sensitifitas terhadap garam, hal ini mendukung teori bahwa vitamin D memiliki peranan dalam terjadinya hipertensi. (Zittermann 2014)

Vitamin D aktif akan menekan biosintesis dan sekresi renin secara tidak langsung, yang selanjutnya akan menyebabkan penekanan terhadap angiotensin II. Studi PRIMO (*Paricalcitol capsules benefits renal failure induced cardiac morbidity in subjects with chronic kidney disease stage 3/4*) menunjukkan bahwa terapi dengan metabolit vitamin D-*paricalcitol* dapat

menyebabkan terjadinya penurunan ketebalan dinding ventrikel kiri, dan juga tekanan akhir diastolik ventrikel kiri yang diduga terjadi melalui mekanisme penekanan terhadap angiotensin II. (Zittermann 2014) Paparan terhadap sinar ultraviolet B menurunkan tekanan darah yang diduga melalui meningkatnya kadar *Calcitriol* dalam sirkulasi dan secara tidak langsung menurunkan produksi dan sekresi renin hal ini dibuktikan pada mencit dengan model vitamin D negatif yang mengalami peningkatan regulasi sistem renin-angiotensin setelah terpapar ultraviolet B, *signaling* vitamin D menghambat aktivitas renin-angiotensin-aldosteron, melalui penekanan transkripsi gen renin. (Rai and Agrawal 2017) Studi lain melalui delesi gen Murine atau *knocked-out mice (KO)* membuktikan secara *in vivo* bahwa *Calcitriol* terlibat dalam regulasi dari sistem renin-angiotensin aldosteron (RAAS). Percobaan aterosklerosis dilakukan dengan mempercepat kerja reseptor *low-density lipoprotein* melalui delesi sinyal VDR makrofag dan peningkatan regulasi ekspresi gen RAS. Ekspresi gen renin ditekan oleh *Calcitriol* melalui pengurangan respon aktivitas elemen cAMP dalam promotor gen renin. Dalam percobaan *VDR-knock out*, terdapat peningkatan dalam ekspresi renin yang berakibat pada peningkatan produksi angiotensin II. (Pilz et al. 2011)

Menurut penelitian, orang dengan defisiensi vitamin D [ $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$ ] memiliki resiko 3,2 kali lipat untuk menderita hipertensi dibandingkan dengan orang dengan status vitamin D yang baik. Sebuah review sistematis dan meta analisis menyimpulkan bahwa vitamin D dapat menurunkan tekanan darah sistolik – 6.18 mmHg dan penurunan yang tidak signifikan dari tekanan darah diastolik – 2.56 mmHg pada penderita hipertensi. Mekanisme lain yang berkontribusi dalam mekanisme efek antihipertensi dari vitamin D adalah efek langsung dari  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$  terhadap fungsi endotel, sekresi hormon paratiroid dan sensitivitas insulin (Gambar 2.4)(Gröber and Kisters 2012).



Gambar 2. 4 Efek defisiensi vitamin D terhadap mekanisme terjadinya hipertensi

(Gröber and Kisters 2012)

### 2.2.2 Vitamin D, Disfungsi Endotel dan Aterosklerosis

Beberapa studi memperlihatkan sel endotel mengekspresikan VDR dan memiliki kemampuan untuk sintesis *Calcitriol* karena sel ini mengekspresikan *1 $\alpha$ -hydroxylase*. Koeksistensi dari 2 elemen metabolisme vitamin D ini memperkuat hipotesis mekanisme autokrin/intrakrin dari vitamin D sebagai modulator fungsi endotel. Vitamin D memperlihatkan efek protektif terhadap aktivasi atau pun disfungsi endotel melalui mekanisme tertentu baik genomik maupun nongenomik. Penurunan ketersediaan *nitric oxide* (NO) dan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan mekanisme yang dianggap paling berpengaruh. (Kim et al. 2020) Multimerik enzim kompleks NADPH-oxidase adalah sistem enzim mayor yang mengatur superoksida (*reactive oxygen species* utama) pada pembuluh darah. Eksperimen in vivo dan in vitro mendemonstrasikan analog vitamin D secara signifikan mensupresi peningkatan ekspresi p22(phox) dan NADPH-oxidase dan memperbaiki sintesis NO, yang kemudian menurunkan stres oksidatif pada endotel. Vitamin D juga memiliki implikasi terhadap tonus pembuluh darah melalui regulasi pelepasan metabolit vasokonstriktor asam arakhidonik yang disebut *endothelium-derived contracting factors*. Pelepasan metabolit terjadi melalui proses kalsium dependen, dimana influks kalsium akan mengaktifasi phospholipase A2, yang kemudian mengkonversi membran fosfolipid menjadi asam arakhidonik. Selain itu vitamin D dapat memodulasi tonus vaskular dengan menurunkan influks kalsium ke dalam sel endotel dan menurunkan produksi *endothelium-derived*

*contracting factors*. Vitamin D mungkin dapat menurunkan terjadinya kalsifikasi pada pembuluh darah dengan cara inhibisi terhadap protein pembentuk tulang, namun data tentang ini masih kontroversial. (Pilz et al. 2011)

Vitamin D memiliki efek antiaterogenik mulai dari level endotelium hingga ke otot polos pembuluh darah. Sel otot polos pembuluh darah yang banyak ditemukan pada lapisan medial dari dinding arteri memiliki peranan penting dalam patogenesis dari aterosklerosis melalui proliferasi dan migrasi dari lapisan media ke intima, melalui perubahan morfologi, atau melalui sekresi molekul inflamasi. Adanya VDR pada sel otot polos pembuluh darah, yang juga mengekspresikan enzim aktif *1 $\alpha$ -hydroxylase*, memperlihatkan kepentingan biologis dari  $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D dalam regulasi homeostasis dan fungsi sel otot polos pembuluh darah. Efek antiproliferasi  $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D terhadap sel otot polos pembuluh darah telah diperlihatkan dari beberapa studi, namun secara molekuler belum banyak diketahui mekanismenya.  $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D memperlihatkan menghambat efek proliferasi *epidermal growth factor* dan endothelin terhadap sel otot polos pembuluh darah. Selain itu, *Calcitriol* juga menghambat proliferasi dengan influks akut kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah. (Kim et al. 2020)

Vitamin D juga memiliki efek terhadap sel otot polos pembuluh darah secara struktural melalui meningkatkan elastogenesis dan stabilisasi dari lapisan muskuloelastik dengan regulasi produksi protein yang berhubungan dengan dinding pembuluh darah, termasuk myosin, kolagen tipe I, matrix metalloproteinase-9, dan elastin.  $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D juga memperlihatkan efek meningkatkan produksi prostasiklin, prostanoid yang menghambat aterosklerosis. Vitamin D juga meregulasi ekspresi faktor profibrotik dan antifibrotik. *Plasminogen activator inhibitor-1* dihasilkan oleh hampir semua jenis sel, diantaranya sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah. Analog vitamin D dilaporkan menekan *Plasminogen activator inhibitor-1* pada sel otot polos arteri koroner manusia. Chen *et al.* menemukan  $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D menekan regulasi dari *Plasminogen activator inhibitor-1* yang diinduksi oleh TNF- $\alpha$  dan lipopolisakarida dengan menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B. Selain itu, vitamin D juga ditemukan meregulasi ekspresi antifibrotik faktor. Studi mendemonstrasikan pemaparan sel mesenkim multipoten terhadap  $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D meningkatkan ekspresi BMP-2 dan BMP-7, matrix metalloproteinase-8 (induktor degradasi kolagen), dan follistatin (inhibitor faktor profibrotik myostatin) serta menurunkan ekspresi kolagen I dan III. (Rai and Agrawal 2017)

Studi *in vivo* oleh Bozic dkk menunjukkan bahwa kekurangan signaling vitamin D menyebabkan peningkatan ekspresi dari VCAM-1, ICAM-1 dan IL-6 mRNA serta

imunoreaktivitas yang lebih tinggi terhadap molekul adesi dalam endotel aorta dari mencit VDR-KO. Ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1 secara konsisten telah ditemukan pada plak aterosklerosis. (Bozic et al. 2015) Studi *Northern Manhattan* melaporkan hubungan positif yang signifikan antara kadar vitamin D serum yang rendah dengan peningkatan ketebalan tunika intima media dan plak arteri karotis pada penderita stroke kardio emboli. (Carrelli et al. 2011) Infark miokardium melibatkan nekrosis dari otot jantung akibat adanya sumbatan dari arteri koroner, yang terjadi sebagai interaksi antara berbagai faktor risiko dan respon lokal pada pembuluh darah. Vitamin D telah dihubungkan dengan berbagai faktor risiko dan penyebab dasar dari terjadinya infark miokardium. Mekanisme kerja biologis vitamin D dalam tubuh berperan dalam fungsi endotel, homeostasis glukosa, supresi hormon paratiroid, dan modulasi RAAS. Vitamin D menurunkan stress oksidatif, respon inflamasi, trombogenesis, dan memodulasi kalsium serta lipoprotein. Kadar vitamin D yang rendah telah dihubungkan dengan peningkatan kejadian hipertensi, tekanan darah diastolik, resistensi insulin, sindrom metabolik, inflamasi dan aterosklerosis. (Muscogiuri et al. 2017)

Polimorfisme atau variasi genetik dari gen VDR bisa menjadi prediktor positif untuk terjadinya infark miokard. Pada tikus model iskemik, peningkatan regulasi ekspresi VDR oleh agonis alami *Calcitriol* dan sintesis *Paricalcitol* akan memperbaiki reperfusi miokardium sehingga ukuran infark miokard akan menurun. Hal ini menunjukkan peran protektif dari VDR. Efek kardioprotektif dari aktivasi VDR ini dikaitkan dengan efek inhibisi stres retikulum endoplasma, penurunan gangguan mitokondria, penurunan disfungsi autofagi, dan penurunan apoptosis kardiomyosit. (Yao et al. 2015)

### **2.2.3 Vitamin D dan Remodeling Jantung**

Kardiomyosit mengekspresikan VDR dan fungsi fisiologisnya dipengaruhi oleh *Calcitriol*. Studi eksperimental menyebutkan bahwa kekurangan vitamin D menyebabkan gagalnya remodeling jantung yang disebabkan oleh hipertrofi miosit progresif dan fibrosis interstitial. Percobaan pada mencit dengan VDR-KO menunjukkan hipertrofi ventrikel dan peningkatan matriks interstitial. Model ini dikaitkan dengan hipertensi dan peningkatan kadar hormon paratiroid, dimana keduanya dapat menyebabkan hipertrofi jantung, namun mekanisme efek *Calcitriol* masih tidak jelas. (Gouni-Berthold and Berthold 2021) Pada model yang menggunakan delesi selektif gen VDR dari kardiomyosit, Chen et al mengkonfirmasi efek antihipertrofik in vivo langsung dari *Calcitriol* pada kardiomyosit, tetapi dengan sedikit efek fibrosis melalui penekanan ekspresi modulasi *protein inhibitor kalsineurin*. (Chen et al. 2011) Dalam percobaan miokarditis virus, analog vitamin D dapat mengurangi fibrosis miokard

dengan inhibisi ekspresi osteopontin. Sekresi natriuretik *natrium peptide* yang mempengaruhi proliferasi juga ditekan oleh *Calcitriol* meskipun tidak jelas perannya dalam efek antihipertrofik. (Wang 2016)

Fibrosis diketahui berperan sebagai mediator kunci dalam terjadinya remodeling jantung, sehingga potensial menjadi target terapi. Vitamin D menghambat aktivasi *myofibroblast* ginjal dan menurunkan produksi protein matriks seluler. Penelitian pada model gagal ginjal terbukti menunjukkan peran *paricalcitol* dalam menghambat fibrosis di ginjal. Pada jantung diduga terdapat efek yang sama dari *paricalcitol* terhadap proses fibrosis di jantung, dengan adanya bukti yang menunjukkan adanya kelompok gen fibrotik yang diregulasi oleh *Paricalcitol*, seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan *tissue inhibitors of MMPs*. Meems L (2005) menyatakan *Paricalcitol* menurunkan fibrosis miokardium, dan hal ini didukung dengan hasil penelitian yang juga menunjukkan adanya penurunan gen fibrotik seperti fibronektin dan kolagen tipe III pada suplementasi dengan *Paricalcitol*. (M.G. Meems et al. 2010)

Terapi suplementasi dengan *Paricalcitol* belum terbukti memberikan pengaruh terhadap hipertrofi ventrikel, namun memperlihatkan adanya penurunan gen yang berperan dalam remodeling jantung. Vitamin D melalui ikatan dengan VDR merupakan regulator negatif gen ANP (*A-type Natriuretic Peptide*), hal ini mungkin menggambarkan efek transkripsional langsung dan bukan hanya efek regulasi sebagai respon terhadap stres kardiak. (M.G. Meems et al. 2010) *Left Ventricle Hypertrophy* (LVH) dan kemampuan kerja sel miokard memiliki hubungan negatif dengan tingkat rendahnya vitamin D. Ameri dkk, dalam studi berbasis populasi defisiensi vitamin D, menemukan hubungan yang signifikan antara hipertensi, kadar vitamin D, dan LVH dengan geometri ventrikel kiri, dengan hasil yang paling baik pada kadar vitamin D menengah. (Ameri et al. 2013)

*Left Ventricle Hypertrophy* dan kardiomiopati pada *Fabry disease* dikaitkan dengan kekurangan vitamin D karena paparan sinar matahari yang kurang. Diabetes sebagai penyakit inflamasi kronis, merupakan faktor risiko untuk terjadinya LVH. Pemulihan hipertrofi ventrikel kiri pada tikus diabetes dan pelemahan ekspresi TNF- $\alpha$  dengan inhibisi sinyal NF- $\kappa$ B pada tikus dengan hipertrofi jantung oleh vitamin D, menunjukkan adanya peran vitamin D dalam perbaikan LVH. Studi-studi ini menunjukkan peran defisiensi vitamin D yang dapat menyebabkan LVH dan suplementasi vitamin D yang bersifat kardioprotektif. (Rai and Agrawal 2017) Pandit dkk, menemukan tidak ada hubungan defisiensi vitamin D dengan disfungsi LVH dan LV. Hal tersebut dapat disebabkan oleh adanya faktor komorbid dan faktor

perancu lainnya yang memerlukan penelitian lebih lanjut. (Pandit et al. 2014) Penelitian Leon Rodriguez dkk melaporkan bahwa polimorfisme dari VDR dapat menjadi faktor risiko untuk terjadinya kardiomiopati dan peningkatan kemungkinan komplikasi jantung seperti *Chronic Chagas Cardiomyopathy* dengan alel VDR RDR2248570A akibat gangguan respon imun terhadap *Trypanosoma cruzi*. Studi ini menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah dan penurunan ekspresi VDR mungkin merupakan faktor risiko penting penyebab terjadinya kardiomiopati dan gagal jantung. (Leon Rodriguez et al. 2016)

Kadar vitamin D yang rendah dalam sirkulasi berhubungan dengan terjadinya steatosis jantung yang diduga merupakan akibat dari delesi gen VDR yang spesifik terhadap miosit terkait dengan kerusakan pada struktur dan fungsi jantung. Penelitian Glenn dkk tentang defisiensi VDR pada tikus menunjukkan bahwa steatosis jantung dapat mengekspresikan enzim *terminal diacylglycerol acyltransferase 1* secara selektif dalam miosit jantung. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya disfungsi jantung, kardiomiopati, dan gagal jantung dengan peningkatan fibrosis interstitial dan peningkatan ekspresi *collagen 1 $\alpha$ 1*, *collagen 3 $\alpha$ 1*, MMP-2, dan osteopontin pada tikus, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi MMP-2, yang mengaktifkan *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ), transisi epitelial mesenkim, dan transisi endotelial mesenkim terhadap fibrosis jantung. Vitamin D disimpulkan dalam penelitian ini berperan dalam melemahkan ekspresi transisi sel endotel. Hal ini menunjukkan hubungan antara defisiensi vitamin D dengan peningkatan kardiomiopati dan peran penting vitamin D dalam memodulasi tingkat keparahan penyakit. (Glenn et al. 2016)

### **2.3 Vitamin D dan COVID-19**

COVID-19 memiliki masa inkubasi sekitar 2-14 hari, dengan rata-rata 3 hari dan angka kematian (CFR) 12% di seluruh dunia, batas waktu yang disarankan untuk karantina sendiri adalah 14 hari. (Wassie et al. 2020) Penderita COVID-19 menunjukkan leukosit dan limfositopenia yang menurun atau normal, serta peningkatan sitokin pirogenik sistemik seperti interleukin (IL) -6, IL-10, dan tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$ . Ketika subjek berada dalam kondisi kritis, beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan neutrofilia dan peningkatan D-dimer, serta nitrogen urea (BUN) dan kreatinin dalam plasma darah. Peningkatan kadar plasma IL-2, IL-7, IL-10, faktor perangsang koloni granulosit, 10 kD, interferon (IFN) - $\gamma$ -induced-protein-10, monocyte chemoattractant protein-1, dan protein inflamasi makrofag 1- $\alpha$ . Diagnosis dini, isolasi, dan pengobatan sangat penting untuk menyembuhkan penyakit dan mengendalikan epidemi. Deteksi antibodi serum sangat penting dalam diagnosis pasien yang

terinfeksi, terutama untuk pasien dengan tes asam nukleat negatif. Deteksi simultan dari antibodi IgM dan IgG membantu mengidentifikasi tahap infeksi. Secara umum, profil antibodi terhadap COVID-19 menunjukkan profil pola IgM dan IgG yang khas. Antibodi IgM spesifik SARS muncul sekitar dua minggu setelah infeksi, dan menghilang pada akhir minggu ke-12, sedangkan antibodi IgG dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun. (Ni et al. 2020).

Hingga saat ini untuk COVID-19, pola studi antibodi longitudinal masih belum ada. Sehingga pengobatan spesifik masih terus dikembangkan, dan sebagian obat antivirus masih dalam uji coba. Saat ini vaksin sudah mulai digunakan untuk seluruh waktu penyelesaian untuk vaksin semacam itu diperkirakan pada Juni 2021. Meskipun demikian vaksin yang ada hingga saat ini belum melalui uji klinis ajak yang melibatkan sampel luas dan memberikan hasil yang maksimal ditambah lagi adanya varian baru virus covid-19 dengan strain yang berbeda sehingga perkembangan pengobatan menggunakan vaksin masih terus dikembangkan. (Rawat et al. 2021)

Terdapat beberapa hipotesa yang mendukung peranan status vitamin D pada infeksi SARS-CoV-2, diawali dari defisiensi vitamin D adalah keadaan yang terjadi di seluruh dunia, kadar serum 25-hidroksivitamin D (25OHD) sangat tergantung pola musim panas dan geografis. (1), Hal ini dibuktikan dimana negara yang tidak banyak terpapar sinar matahari mencapai tingkat infeksi SARS-CoV-2 yang tinggi dan mematikan (2). Kedua, vitamin D adalah hormon steroid yang terlibat dalam modulasi sistem kekebalan alami dan didapat serta berperan dalam produksi peptida antimikroba, seperti katelisidin dan  $\beta$ -defensin-2, sehingga dalam prakteknya ekspresi gen tersebut membuat kerusakan intraseluler patogen. (Guan et al. 2020) Ketiga, kadar serum 25OHD yang rendah sering ditemukan pada orang tua atau orang dengan kondisi kronis, seperti hipertensi, diabetes, kanker, atau penyakit kardiovaskular, yang juga telah dilaporkan sebagai faktor prognostik yang buruk untuk COVID-19. Akhirnya, penurunan regulasi ACE2 oleh SARS-CoV-2 menyebabkan disregulasi sistem renin-angiotensin (RAS), yang berkontribusi pada "badai sitokin" yang mendahului karakteristik sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dari bentuk parah COVID-19. Dalam pengertian ini, vitamin D dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi di monosit / makrofag manusia dan defisiensi vitamin D kronis dapat menyebabkan aktivasi RAS, yang mengarah pada produksi faktor fibrotik dan, oleh karena itu, kerusakan paru-paru. (Murdaca et al. 2020)

Sebuah studi yang telah dilakukan oleh Meltzer dkk dan diterbitkan oleh *JAMA Network Open*, menemukan bahwa risiko infeksi Covid-19 pada orang dengan kekurangan vitamin D hampir dua kali lebih tinggi daripada orang dengan tingkat vitamin D yang

cukup.(Meltzer et al. 2020) Sementara itu, studi lain, yang dipublikasikan oleh Hernandez dll dalam *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, menemukan bahwa pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit memiliki kadar vitamin D yang rendah dibandingkan dengan kelompok pasien yang tidak terinfeksi Covid-19.(Hernández et al. 2020) Martineau, menyampaikan hubungan tersebut belum cukup membuktikan bahwa kekurangan vitamin D dapat menyebabkan peningkatan risiko Covid-19, namun hal ini sugestif untuk mendorong melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah ada hubungan sebab-akibat vitamin D dapat mengurangi risiko Covid-19. Vitamin D telah terbukti meningkatkan respons sistem kekebalan terhadap virus dan mengurangi respons peradangan – di mana respons peradangan yang berlebihan menjadi penyebab Covid-19 keparahan(Martineau and Forouhi 2020). Menurut meta-analisis oleh Martineau, yang pertama kali diterbitkan pada tahun 2017 di jurnal BMJ dan telah diperbarui pada bulan Juli lalu, suplementasi vitamin D mengurangi risiko infeksi saluran pernapasan akut secara umum dibandingkan dengan plasebo. Namun, meta-analisis tersebut tidak memasukkan studi tentang Covid-19. Selain itu, terdapat hipotesis kelompok orang dengan risiko kekurangan vitamin D yang lebih tinggi, seperti orang tua dan orang dengan kulit lebih gelap, dan mereka yang berisiko lebih tinggi untuk Covid-19.(Martineau et al. 2017)

Sebuah studi sebelumnya yang dipublikasi di di jurnal *Aging Clinical and Experimental Research*, juga menemukan bahwa di 20 negara Eropa, semakin rendah tingkat vitamin D rata-rata, semakin tinggi tingkat kasus virus corona dan kematian untuk negara tertentu.(Ilie et al. 2020) Namun, tidak semua penelitian menunjukkan efek perlindungan. Sebuah penelitian yang diterbitkan di jurnal *Diabetes & Metabolic Syndrome* tidak menemukan hubungan yang signifikan secara statistik, antara kadar vitamin D dan risiko Covid-19 setelah para peneliti memerhitungkan faktor-faktor lain yang dapat memengaruhi risiko Covid-19.(Hastie et al. 2020)

Dengan pertimbangan di atas, kami bertujuan untuk menilai kadar 25OHD serum pada pasien rawat inap dengan COVID-19 komorbid kardiovaskular yang di pantu menggunakan telemedicine dibandingkan dengan kontrol yang tidak menggunakan telemedicine. Hubungan yang mungkin antara konsentrasi 25OHD serum dan tingkat keparahan COVID-19 serta mortalitas juga dianalisis. Parameter terbaik untuk mengukur status vitamin D dalam tubuh adalah dengan menilai konsentrasi serum *Calcidiol*, keberadaannya dalam sirkulasi darah dapat menunjukkan tingkat vitamin D keseluruhan baik yang didapatkan dari makanan, suplementasi vitamin D ataupun dari sintesis dibawah kulit (Kendrick et al. 2009)

## 2.4 Defisiensi Vitamin D, COVID-19, dan Badai Sitokin

Secara global belum ada kesepakatan khusus mengenai ambang batas dalam penentuan definisi defisiensi vitamin D sampai menimbulkan gejala klinis. *Institute of Medicine (IOM)* menetapkan kadar *Calcidiol* dibawah 30 ng/mL dan diantara 30 - 50 ng/mL merupakan risiko untuk terjadinya defisiensi dan inadekuasi dari fungsi vitamin D. Nilai rata-rata *Calcidiol* secara global diperkirakan 54 ng/mL. Hal ini secara tidak langsung menunjukkan bahwa kebanyakan individu sehat berada pada kondisi antara insufisiensi dan defisiensi vitamin D. (Holick 2010) Perhimpunan endokrinologi Amerika Serikat menyebutkan definisi insufisiensi vitamin D ialah kadar *Calcidiol* berkisar 20-29 ng/mL dan defisiensi vitamin D jika kadar *Calcidiol* < 20 ng/mL sehingga mereka merekomendasikan setidaknya kadar *Calcidiol*  $\geq$  30 ng/mL untuk memberikan hasil klinis yang baik. Pada daerah dengan paparan sinar matahari yang kurang, kebutuhan vitamin D sekurang-kurangnya 800-1000 IU per hari diperlukan untuk mempertahankan kadar vitamin D dalam darah sebesar 30 ng/mL. (Holick 2010)

Kadar *Calcidiol* < 20 ng/mL merupakan ambang batas defisiensi vitamin D karena pada keadaan tersebut hormon paratiroid mulai meningkat. Ambang batas kadar *Calcidiol*  $\geq$ 30 ng/mL digunakan karena pada pemeriksaan biopsi tulang tidak didapatkan lagi sel osteoid yang patologis pada keadaan tersebut. Terapi untuk defisiensi/insufisiensi vitamin D meliputi dua tahapan, yaitu pemulihan kadar *Calcidiol* ke lebih dari 30 ng/mL, dan upaya mempertahankan kadar *Calcidiol* dalam darah di rentang tersebut. (Adams and Hewison 2010) Kemampuan untuk mempertahankan kadar vitamin D dalam batas normal tidak mudah, hal ini dikarenakan adanya individu yang membatasi diri dari paparan sinar matahari-karena alasan tertentu seperti sosial budaya atau agama; ketidakpedulian pada rekomendasi kebutuhan vitamin D harian antara 400-800 IU sesuai umur dan penyakit; kurangnya kandungan vitamin D pada makanan sehari-hari.(Steckschulte et al. 2009)

Terapi non farmakologis diberikan dengan menambah vitamin D yang berasal dari makanan dan sinar matahari. Sumber vitamin D dari makanan sangat jarang, hanya didapatkan dari lemak ikan dan minyak ikan. *Institute of Medicine*, pada 1997, merekomendasikan kebutuhan vitamin D pada bayi, anak-anak dan orang dewasa < 50 tahun adalah 200 IU (5  $\mu$ g)/hari. Pada orang tua 51-70 tahun dan >70 tahun, kebutuhan vitamin D masing-masing adalah 400 IU (10  $\mu$ g)/hari dan 600 IU (15  $\mu$ g)/hari. Pada wanita hamil dan laktasi, pada semua umur, kebutuhan vitamin D adalah 200 IU/hari. Pada keadaan tanpa sinar matahari, kebutuhan vitamin D pada semua umur harus ditambah 200 IU/hari. Batas atas asupan vitamin D yang direkomendasikan pada bayi adalah 1000 IU/hari dan pada usia diatas 1 tahun adalah 2000

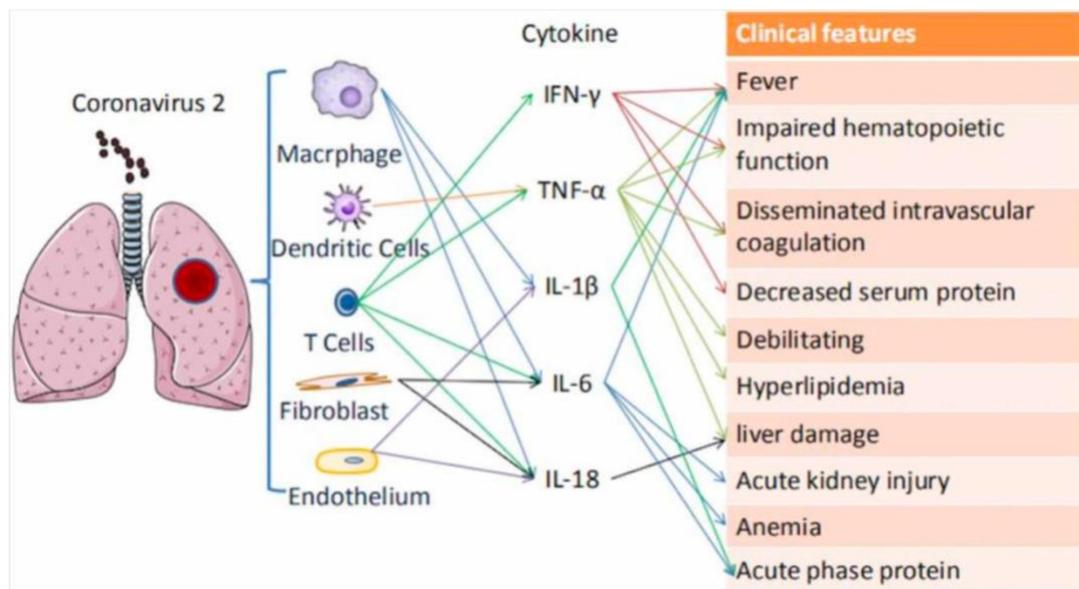
IU/hari. Vitamin D yang bersumber dari minyak ikan dan lemak ikan adalah dalam bentuk vitamin D3, sedangkan yang berasal dari ragi dan tanaman adalah vitamin D2. (Judd and Tangpricha 2009)

Suplementasi vitamin D sebesar 1000 IU perhari dapat meningkatkan kadar *Calcidiol* sebanyak 10 ng/mL dengan terapi selama beberapa minggu. Kadar suplementasi harian disesuaikan dengan data dasar dari penderita dan juga keadaan khusus seperti obesitas yang memerlukan dosis lebih tinggi karena potensi sekuestrasi dalam lemak subkutan. Cara lain adalah dengan memulai memberikan *loading dose* dilanjutkan dosis rumatan (Aspray et al. 2014) *Loading dose* dianjurkan untuk memulai terapi dengan dosis 300.000 IU dibagi dalam dosis mingguan atau harian selama 6 sampai 10 minggu. Dosis rumatan 800-1000 IU / hari Dosis *replacement therapy* dipertahankan selama 5 – 9 bulan. Monitoring pemeriksaan ulang vitamin D serum dilakukan setiap 3 bulan sekali. Penyesuaian dosis dilakukan sesuai dengan kadar vitamin D pada pemeriksaan ulang. Bila kadar vitamin D serum >35 ng/mL maka pemeriksaan ulang dilakukan dalam 1-2 bulan. Bila kadarnya sudah stabil dosis suplemetasi diperlukan dengan monitoring yang lebih lama (Aspray et al. 2014)

Proses inflamasi tidak dapat dilepaskan dari peranan sitokin, sitokin termasuk dalam kategori dari protein kecil (5-20 kDa), dimana pelepasan sitokin dapat mempengaruhi perilaku sel disekitar mereka. Sitokin dapat terlibat dalam pensinyalan, autokrin, parakrin, dan endokrin. Sitokin diproduksi oleh berbagai sel, termasuk sel imun seperti makrofag, limfosit B, limfosit T, dan sel mast, serta sel endotel, fibroblast, dan berbagai sel stroma. Sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8,IL-18), sedangkan anti-inflamasi (IL-4, IL-10, IL-13). (Tisoncik et al. 2012)

Badai sitokin adalah reaksi imun yang berat ketika tubuh melepaskan terlalu banyak sitokin ke dalam darah secara cepat. Badai sitokin dapat terjadi sebagai akibat dari infeksi, kondisi autoimun, atau penyakit lainnya. Bisa juga terjadi setelah pengobatan dengan beberapa jenis imunoterapi, menjadi parah atau mengancam nyawa dan menyebabkan kegagalan banyak organ. Infeksi paru yang berat pada COVID-19 adalah contoh badai sitokin, dimana inflamasi local menyebar ke sirkulasi sistemik .Infeksi oleh karena virus, bakteri atau jamur dapat menyebabkan hal ini dan sulit membedakan penyebab terjadinya hanya dari gejala klinis Terdapat beberapa studi yang menunjukkan pasien dengan sepsis oleh karena infeksi paru atau bukan infeksi paru, terdapat perubahan karakteristik plasma sitokin dari waktu ke waktu. Produk sisistemik dari IL-10 pada saat terjadi badai sitokin adalah penanda respon anti inflamasi yang disebut sebagai imunoparalisis sehingga tubuh kehilangan hemeostatisnya yang berkaitan penurunan fungsi dari netrofil dan monosit dalam sirkulasi sistemik.(Ye et al. 2020b)

Tisoncik dkk melaporkan, pasien dengan penurunan regulasi HLA-DR (*Human Leukocyte Antigen-DR isotype*) yang terus menerus pada monosit, 3-4 hari setelah onset sepsis dan badai sitokin, berasosiasi dengan angka kematian yang tinggi. Sitokin memainkan peran penting dalam imunopatologi selama infeksi virus. Respons imun bawaan yang cepat dan terkoordinasi dengan baik adalah garis pertahanan pertama melawan infeksi virus. Eksperimen sel invitro menunjukkan bahwa pelepasan sitokin dan kemokin yang tertunda terjadi pada sel epitel paru, sel dendritik dan makrofag pada tahap awal infeksi SARS-CoV yang kemudian, mensekresikan sedikit dari interferon dan banyak dari sitokin proinflamasi. Produksi IFN-I atau IFN- $\alpha/\beta$  adalah kunci respons pertahanan alami melawan infeksi virus, dan IFN-I adalah molekul kunci yang memainkan peran antivirus pada tahap awal infeksi virus. ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV. (Tisoncik et al. 2012)

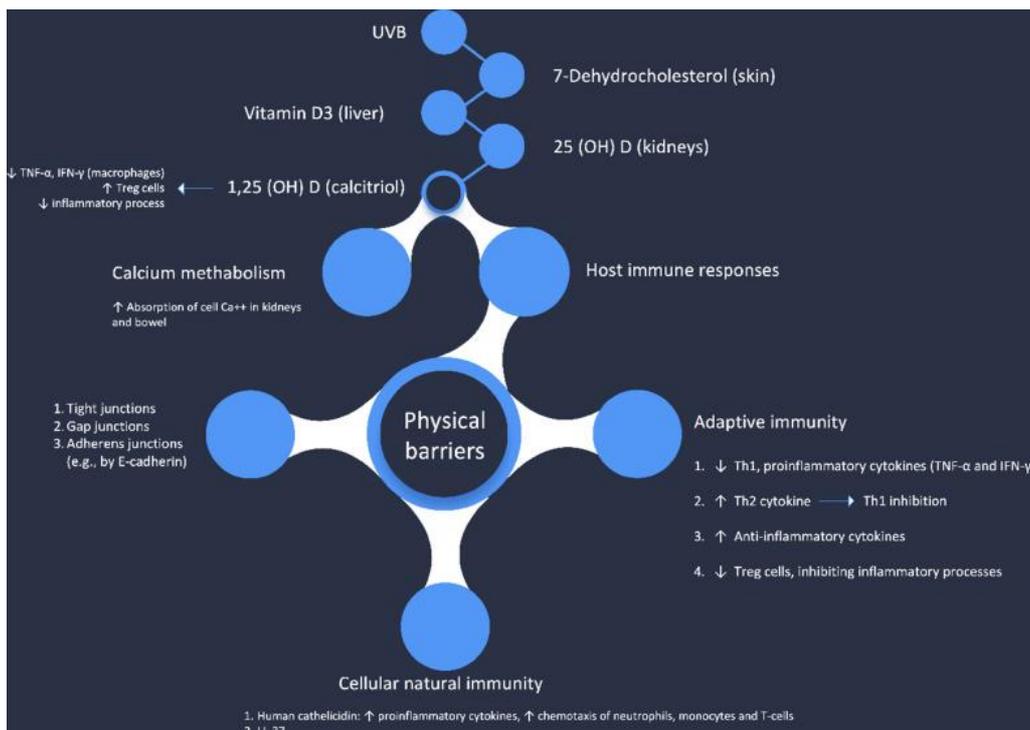


Gambar 2. 5 Badai sitokin, interleukin, dan manifestasi klinis pada COVID-19

Beberapa sitokin proinflamasi dan kemokin berkontribusi pada terjadinya ARDS. Tingginya titer virus dan respon disregulasi dari sitokin dan kemokin bertanggung jawab atas terjadinya proses inflamasi badai sitokin. Tingkat ekspresi IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP-10, dan MCP-1 yang tinggi terdeteksi pada pasien dengan COVID-19. Pasien dengan COVID-19 juga mengalami peningkatan kadar sitokin sel Th2 (seperti IL-4 dan IL-10), yang menghambat respon inflamasi. Tingkat serum IL-2R dan IL-6 pada pasien dengan COVID-19 berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit. (Gambar 2.5) Penelitian lain menemukan bahwa, dibandingkan dengan Pasien COVID-19 dari ruang perawatan biasa, pasien di *Intensive Care*

Unit (ICU) menunjukkan peningkatan kadar G-CSF, MCP-1, protein inflamasi makrofag-1A, dan TNF- $\alpha$ .(Ye et al. 2020a)

Untuk mendapatkan hubungan kadar sitokine dan progresivitas penyakit, Yang xu dkk melaporkan di RS Wuhan Jin Yin-tan pada pasien dengan perawatan ICU, sekitar 67.3% mengalami ARDS dan 71.2% diantaranya membutuhkan ventilator. Mortalitas meningkat pada pasien tua dan mengalami ARDS. Pada COVID-19, badai sitokin inflamasi terkait erat dengan perkembangan progresif ARDS. Tingkat serum sitokin meningkat secara signifikan pada pasien dengan ARDS, dan tingkat peningkatan ini berkorelasi positif dengan angka kematian.(Yang et al. 2020)



Gambar 2. 6 Pengaruh vitamin D pada sistem kekebalan tubuh, metabolisme kalsium dan sitokin

## 2.5 Telemedicine pada COVID-19

Berkembangnya jaringan komunikasi, semakin muktahirnya komputer dan aplikasi “*smartphone*” dari teknologi terbaru telah mengubah segala aspek dari kehidupan manusia. Penggunaan teknologi informasi dalam pendidikan kesehatan melalui informasi kesehatan telah menjadi disiplin ilmu baru yang melibatkan pemanfaatan teknologi informasi dalam pendidikan dan proses pembelajaran. *Telemedicine* adalah penggunaan teknologi berbasis layanan kesehatan jarak jauh meliputi electronic tele health(e- health), telematik, tele konsultasi, dan tele edukasi. Pembelajaran jarak jauh, sebagaimana Telemedicine, secara bermakna mempengaruhi secara menyeluruh layanan kesehatan dan membentuk masa depan

praktek kedokteran.(Masic 2008) Di bidang kardiovaskular *American Heart Association* (AHA), Dalam rekomendasinya menjabarkan karakteristik penting yang harus dimiliki oleh sebuah fasilitas *telemedicine* yakni STEEP (singkatan dari Safe, Timely, Effective, Equitable, dan Patient Centered): (Schwamm et al. 2017)

- *Safe*; dalam hal ini merujuk pada sifat pencegahan kejadian yang tidak diinginkan atau yang dapat bersifat buruk bagi pasien. Selain itu, komponen ini juga ditunjang dengan evaluasi / monitoring yang berkelanjutan untuk meningkatkan kualitas kesehatan pasien.
- *Timely*; merujuk pada pentingnya kemampuan Telemedicine untuk memangkas komponen waktu yang seringkali menyebabkan adanya penundaan / delay terhadap kunjungan pasien dalam mencari pelayanan kesehatan. Termasuk dalam hal ini adalah kemampuan untuk memangkas komponen waktu dalam pemberian informasi pada pasien. Hal ini seringkali menjadi kendala utama bagi pasien, terutama yang berada di lokasi jauh dari pusat layanan kesehatan. *Telemedicine* memiliki tujuan untuk menyediakan fasilitas informasi yang dibutuhkan oleh pasien dengan kendala waktu yang seminimal mungkin. Hal ini juga berlaku sebaliknya, di mana informasi yang dibutuhkan oleh pemberi layanan kesehatan juga bisa didapatkan dalam tempo yang lebih singkat dan menjamin kelancaran arus informasi antara pasien dan pemberi layanan kesehatan.
- *Effective*; untuk menjamin basis fasilitas informasi yang paripurna, maka sistem tersebut harus memiliki sifat efektif, dalam hal ini informasi dan berbagai fasilitas yang diberikan harus sesuai dengan landasan pelayanan berbasis bukti (evidence based) sehingga memastikan informasi dan fasilitas layanan yang diberikan dapat membantu tercapainya tujuan pelayanan yang sesuai dengan target capaian pelayanan kesehatan
- *Equitable*; merujuk pada sifat layanan yang terus konsisten dari waktu ke waktu dan tetap memiliki kualitas dan karakteristik yang sama setiap kali digunakan. Hal ini tentunya harus dapat menyesuaikan dengan karakteristik yang tentunya berbeda - beda untuk setiap pasien.
- *Patient centered*; menilik pada beragamnya karakteristik setiap pasien, maka fasilitas layanan kesehatan yang baik harus bersifat respektif dan responsif terhadap preferensi pribadi setiap pasien. Dalam hal ini tidak terbatas hanya pada informasi , medikasi serta gaya hidup, namun juga melibatkan pasien dalam tahap pengambilan keputusan terhadap manajemen penyakitnya.

Pencegahan COVID-19 telah memutus akses ke perawatan medis rutin, terutama bagi banyak pasien penyakit saraf kronis. Kondisi ini terutama mendorong penggunaan telemedicine dalam memberikan perawatan kesehatan. Berbagai penelitian diadakan bertujuan untuk mengkaji penggunaan telemedicine yang dikatalisasi oleh beberapa peraturan Pemerintah Indonesia. Persyaratan rumah sakit untuk layanan telemedicine untuk kasus neurologis telah dipercepat karena pandemi. Telemedicine adalah salah satu cara untuk menyediakan perawatan kesehatan yang dibutuhkan oleh pasien dengan risiko tinggi untuk kematian akibat COVID-19 terkait komorbiditas dan perawatan. (Vidal-Alaball et al. 2020)

- Konsultasi online: telecare (telepon, video conference) untuk pasien yang melaporkan gejala atau meminta arahan mengenai penyakitnya dapat digunakan oleh dokter yang berada dalam batasan rumah tangga seleksi pasien sebelum dirujuk ke unit gawat darurat.
- Telemonitoring / seleksi: perangkat yang mengumpulkan, mengubah dan mengevaluasi data kesehatan pasien seperti tekanan darah, tingkat oksigen, dan laju pernapasan, dan melaporkannya ke tim perawatan; skrining gejala dengan meminta pasien menjawab pertanyaan spesifik.
- Sensor: seperti pelacak GPS di platform jarak jauh untuk memungkinkan pengguna dengan nyaman menghindari lokasi yang berpotensi berbahaya.
- Chat bots: untuk rekomendasi, bertanya dalam percakapan, dan menghubungkan pasien berisiko ke dokter.

### **2.5.1 Manfaat Implementasi *Telemedicine* di era COVID-19**

Untuk mengurangi transmisi, pembatasan perjalanan telah ditetapkan dan diberlakukan di seluruh dunia, dan sebagian besar kota telah dikarantina. Namun, orang yang tidak terinfeksi COVID-19, terutama mereka yang memiliki risiko lebih besar untuk terserang penyakit (lansia dan komorbid), masih harus tetap menerima perawatan jika sakit tanpa risiko terpapar pasien lain di rumah sakit. Selain protokol kesehatan yang harus dilakukan, bencana alam dan kondisi geografis menimbulkan banyak tantangan dalam memberikan perawatan kesehatan. Akibatnya, solusi unik dan inovatif diperlukan untuk memenuhi kebutuhan kritis pasien COVID-19 dan orang lain yang membutuhkan layanan perawatan kesehatan. Penggunaan telemedicine pada saat kondisi epidemi (pandemi COVID-19) berpotensi meningkatkan penelitian epidemiologi, pengendalian penyakit, dan manajemen kasus klinis.

Ada berbagai keuntungan dalam menggunakan teknologi *telehealth*, terutama dalam perawatan non-darurat / rutin dan dalam kasus di mana layanan tidak memerlukan interaksi langsung antara pasien-penyedia, seperti menyediakan layanan konsultasi psikologi. Perawatan jarak jauh mengurangi penggunaan sumber daya di pusat kesehatan, meningkatkan akses ke perawatan, sementara meminimalkan risiko penularan langsung agen infeksi dari orang ke orang. Selain bermanfaat dalam menjaga keselamatan orang, termasuk masyarakat umum, pasien dan petugas kesehatan, keuntungan penting lainnya adalah menyediakan akses luas ke pemberi perawatan. Oleh karena itu, teknologi ini merupakan pilihan yang menarik, efektif dan terjangkau. (Monaghesh and Hajizadeh 2020; Portnoy et al. 2020) Secara garis besar manfaat yang dapat diterima adalah

- Mengurangi waktu yang diperlukan untuk memperoleh diagnosis dan memulai pengobatan, mengarantina, atau menstabilkan pasien.
- Memungkinkan tindak lanjut yang lebih dekat: warga dapat tetap memantau di rumah, menghindari kejenuhan fasilitas medis yang berlebihan, mencegah pergerakan orang (pengurangan waktu perjalanan), mengurangi risiko infeksi intrahospital.
- Mengkoordinasikan sumber daya medis yang digunakan di lokasi yang jauh.
- Mencegah risiko penularan, terutama melalui tenaga profesional yang merupakan aset utama yang perlu dijaga dalam konteks ini: menghindari kontak fisik langsung, mengurangi risiko paparan sekret pernapasan.
- Menginformasikan warga.
- Menghemat biaya untuk bahan antiseptik (sarung tangan, jubah sekali pakai, desinfektan ruang pengunjung, dll.): Dampak hijau telemedicine.
- Melatih profesional kesehatan (banyak di antaranya baru mengenal pengobatan infeksi virus corona).

### **2.5.2 Faktor Yang Mempengaruhi Keberhasilan dan Hambatan dalam Implementasi Telemedicine**

Meta analisa mengenai monitoring jarak jauh menunjukkan bahwa beberapa faktor dapat menjadi penentu keberhasilan intervensi Telemedicine terhadap pasien dengan penyakit apapun. Faktor itu antara lain derajat keparahan penyakit, usia, jenis kelamin, setting layanan kesehatan, dan tingkat pendidikan pasien. Faktor faktor ini dapat mempengaruhi keberhasilan intervensi. (Bertoncello et al. 2018) Subyek usia tua diatas 60 tahun cenderung mengalami berbagai penyakit terkait usia yang menghasilkan penurunan kemampuan fisik dan mental. Terkait penggunaan Telemedicine, subyek usia diatas 60 tahun memiliki hambatan lebih besar

dalam menggunakan fasilitas Telemedicine dibanding subyek usia lebih muda. (Bujnowska-Fedak and Grata-Borkowska 2015)

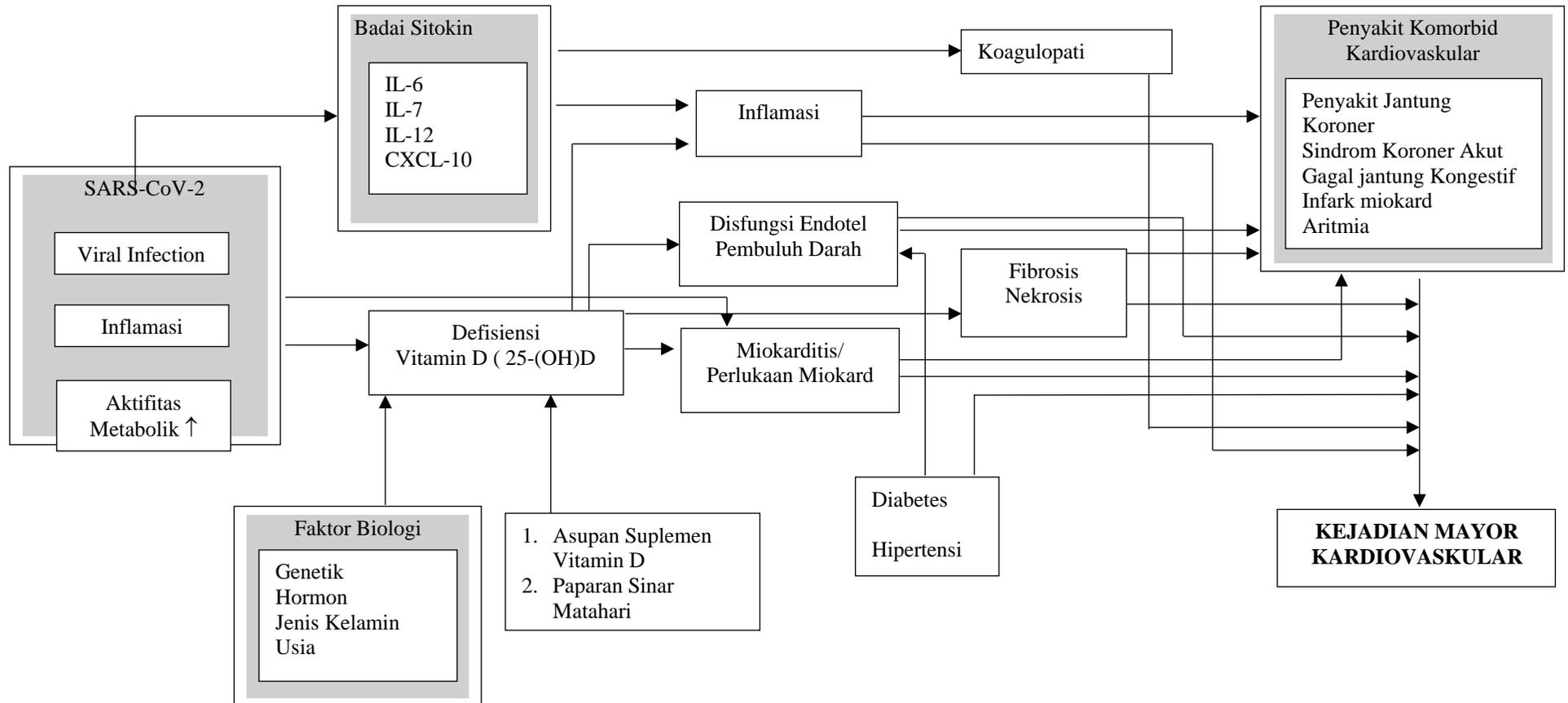
Giamouzis dkk, menyatakan bahwa kepatuhan dalam pengobatan dan penggunaan telemonitoring tidak dipengaruhi faktor gender, tetapi lebih ke masalah keuangan dan keterbatasan akses. (Giamouzis et al. 2012) Akan tetapi perempuan lebih aktif dalam penggunaan fasilitas telehealth terutama dalam melakukan panggilan via telpon dibanding laki laki. (Goldstein et al. 2018)

Sebuah telaah sistematis Monaghesh dkk, menunjukkan bahwa untuk tatalaksana COVID-19, ada banyak potensi yang mudah disiapkan dalam konsultasi video langsung. Konferensi video langsung dapat menghindari kontak fisik langsung, sehingga mengurangi risiko paparan sekresi pernapasan dan mencegah potensi penularan infeksi ke dokter dan penyedia layanan kesehatan lainnya. Selain itu, video langsung bisa sangat berguna bagi pasien yang mencari konsultasi tentang COVID-19, untuk orang-orang dengan kecemasan yang meningkat dan alih-alih kunjungan langsung dalam kasus tinjauan penyakit kronis (seperti diabetes dan kanker), beberapa pemeriksaan obat, dan triase saat telepon tidak cukup. Untuk mengontrol penyebaran wabah COVID-19, konsultasi video dan tindak lanjut melalui telepon dapat dilakukan di berbagai pengaturan kanker termasuk paru-paru, endometrium, kolorektal, dan prostat.(Monaghesh and Hajizadeh 2020)

Berdasarkan studi yang dilakukan di Amerika Serikat, panggilan telepon dan catatan kesehatan elektronik dapat memfasilitasi skrining atau merawat pasien tanpa perlu kunjungan langsung dan meningkatkan proses pengambilan keputusan di antara tim perawatan kesehatan dalam perawatan rawat jalan dan mendesak. (Reeves et al. 2020) Secara umum, dampak telemedicine selama pandemi COVID-19 dalam mencegah morbiditas dan menghindari kehadiran masyarakat dari area berisiko tinggi seperti lingkungan rumah sakit cukup signifikan. Saat ini, adaptasi yang sesuai dari sistem protokol kesehatan dengan perubahan terkait pembayaran dan koordinasi layanan merupakan hambatan utama bagi penggunaan *telemedicine* skala besar untuk menangani infeksi COVID-19. (Hollander and Carr 2020)

### BAB III

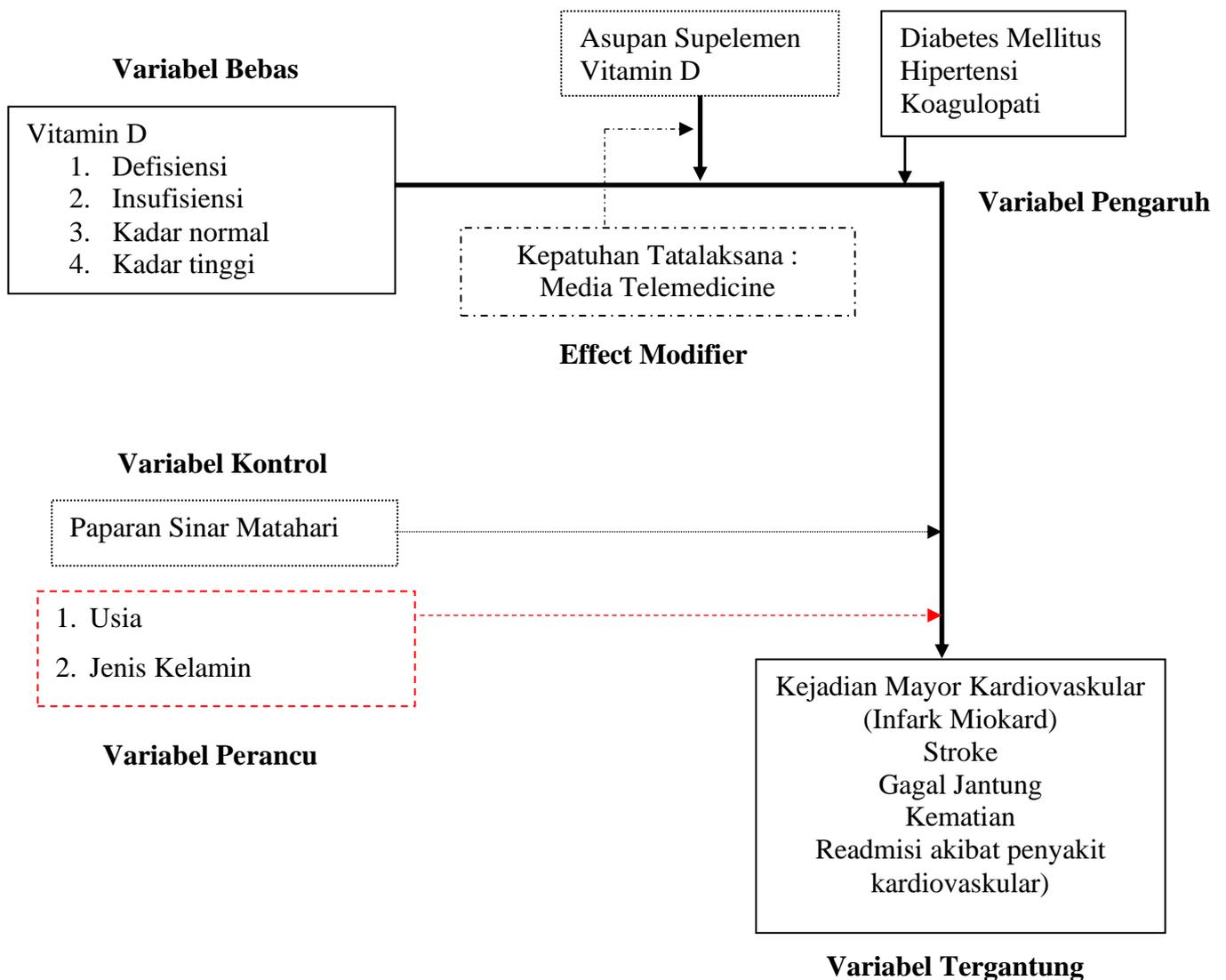
#### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP



Gambar 3. 1 Kerangka Teori

### 3.2. Kerangka Konsep

#### Pasien Penyakit Kardiovaskular Komorbid COVID-19



Gambar 3. 2 Kerangka Konsep

Variabel bebas	: Penyakit Komorbid Kardiovaskular (Penyakit Jantung Koroner stabil, Gagal Jantung Kongestif, Aritmia )
<i>Effect Modifier</i>	: Kepatuhan Pengobatan Media Telemedicine (Whatsapp)
Variabel Pengaruh	: Asupan Suplemen Vitamin D
Variabel Perancu	: Usia, Jenis Kelamin, Pendidikan
Variabel Tergantung	: Kejadian Mayor Kardiovaskular (Infark Miokard, Stroke, Gagal Jantung, Kematian, Readmisi akibat penyakit kardiovaskular)