

**KARYA AKHIR**

**UJI KLINIS RANDOMISASI PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D  
TERHADAP LUARAN KLINIS DAN TOTAL LYMPHOCYTE COUNT  
(TLC) PASIEN COVID-19 DERAJAT SEDANG**

*Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcome and Total  
Lymphocyte Count (TLC) in Patients With Moderate  
COVID-19 : A Randomized Clinical Trial*



**PENELITI**

**dr. Amirah C175181001**

**PEMBIMBING :**

**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp. GK (K)**

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH., Sp. GK**

**DEPARTEMEN ILMU GIZI**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**UJI KLINIS RANDOMISASI  
PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D  
TERHADAP *LUARAN KLINIS* DAN *TOTAL LYMPHOCYTE COUNT*  
(TLC) PASIEN COVID-19 DERAJAT SEDANG**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

**Amirah**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Luaran Klinis dan Total Lymphocyte Count (TLC) pasien COVID-19 Derajat Sedang**

Disusun dan diajukan oleh:

Amirah

Nomor Pokok: C175181001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal Maret 2022 Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I

Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, MSc. Sp.GK(K)

NIP. 196005041986012001

Pembimbing II

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,SpGK

NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi,

Prof.Dr.dr.Nurpudji A Taslim,MPH,Sp.GK(K)

NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,SpGK

NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Amirah

No. Stambuk : C175181001

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

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

Makassar, 20 Maret 2022

Yang menyatakan,



Amirah

***Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcome and Total Lymphocyte Count (TLC) in Patients With Moderate COVID-19 : A Randomized Clinical Trial***

Amirah<sup>1\*</sup>, Suryani As'ad<sup>2,3</sup>, Haerani Rasyid<sup>2,3,4</sup>, Nurpudji Taslim<sup>2,3,5</sup>, Agussalim Bukhari<sup>2,3</sup>, Irawati Djaharuddin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Nutrition Specialist Programme, Nutrition Departement, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Nutrition Departement, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup>Dr Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

<sup>5</sup>School of Medicine and Health Sciences, Muhammadiyah University, Makassar, Indonesia

\*Corresponding author.

E-mail Address: miramfaisal@gmail.com (Amirah).

**Abstract**

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has rapidly progressed from an outbreak to a global pandemic, with new variants emerging rapidly that can cause multiorgan damage. Vitamin D with its function as a modulator of the immune system can be an option in the prevention and treatment of COVID-19 disease. **Aims:** Analyzing effect of vitamin D3 supplementation on clinical outcomes (length of conversion, length of stay, and clinical manifestations), 25(OH)D levels and inflammation marker Total Lymphocyte Count (TLC) in COVID-19 patients in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia.

**Method:** Study design was a single-blind randomized clinical trial with a simple random sampling technique in 60 patients with confirmed COVID-19 moderate cases between 1 April – 30 September 2021 with positive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) test through a nasopharyngeal swab examination according to the inclusion criteria, i.e. >18 years old, vitamin D insufficiency (21-29 ng/dL) and deficiency (<20 ng/dL) status, and anthropometric examination can be performed. 30 samples in each groups intervention dan control and using the difference between the two means formula, the magnitude of the effect obtained is 0.775, 95% Confidence Interval (CI). Vitamin D3 supplementation of 10,000 IU and 1000 IU were taken daily for 2 weeks. Levels of 25(OH)D were analyzed for conversion time, length of stay, clinical manifestations and were correlated to TLC and handgrip strength (HGS) as functional capacity measurement, after adjusted to sex, age, nutritional status based on body mass index (BMI) and *Subjective Global Assessment* (SGA) and comorbidities. **Results:** Nutritional status based on BMI and SGA can be used as a prognostic predictor of clinical outcome in moderately malnourished COVID-19 patients. A significant relations was found in 60 samples of moderately confirmed COVID-19 patients with pre-intervention vitamin D deficiency (61.7%) and insufficiency (38.3%) status. and 10,000 IU of vitamin D3 supplementation could increase 25(OH)D levels within 2 weeks to get sufficiency status (16,7%). The Vitamin D3 Supplementation of 10,000 IU for 2 weeks could significantly increase 25(OH)D levels compared to the control group of 1000 IU (4.61±5.43 vs. -0.29±2.72; P <0.0001) through Mann Whitney test. Analyzes were performed on both groups that showed changes in TLC levels (332,94±553,28 vs 170,91±561,48; P=0,265). The effect of vitamin D3 supplementation was also assessed for its correlation to clinical outcomes, length of conversion (6.53±1.17 vs 10.47±2.56; P <0.0001) and length of stay (11.63±2.5 vs 14 ,73±3.45; P = 0.001). The increase in HGS was also found to be significant in both groups (P = 0.011). **Conclusion:** Supplementation of vitamin D3 10,000 IU for 2 weeks had a significant effect on length of stay, length of conversion, clinical outcome and functional capacity, but not significant on TLC (r = -0,252, P=0,178) in COVID-19 patients in Wahidin Sudirohusodo Hospital

**Keywords :** COVID-19, Vitamin D, clinical Outcome, Total Lymphocyte Count (TLC)

# UJI KLINIS RANDOMISASI PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP LUARAN KLINIS DAN TOTAL LYMPHOCYTE COUNT (TLC) PASIEN COVID-19 DERAJAT SEDANG

Amirah<sup>1\*</sup>, Suryani As'ad<sup>2,3</sup>, Haerani Rasyid<sup>2,3,4</sup>, Nurpudji Taslim<sup>2,3,5</sup>, Agussalim Bukhari<sup>2,3</sup>, Irawati Djaharuddin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik, Departemen Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup>Rumah Sakit Umum Pusat Dr Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>5</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah, Makassar, Indonesia

\*Persuratan penulis.

Alamat E-mail: miramfaisal@gmail.com (Amirah).

## Abstrak

**Pendahuluan:** Penyakit Coronavirus disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah berkembang dengan cepat dari wabah menjadi pandemi global, dengan varian baru yang muncul dengan cepat yang dapat menyebabkan kerusakan multiorgan. Vitamin D dengan fungsinya sebagai modulator sistem imun dapat menjadi pilihan dalam upaya pencegahan maupun penanganan penyakit COVID-19. **Tujuan:** Menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap luaran klinis (lama konversi, lama rawat, dan manifestasi klinis), kadar 25(OH)D dan penanda inflamasi Total Lymphocyte Count (TLC) pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Wahidin Rumah Sakit Sudirohusodo, Makassar, Indonesia. **Metode:** Rancangan penelitian *single-blind randomized clinical trial* dengan teknik *simple random sampling* pada 60 pasien terkonfirmasi COVID-19 kasus sedang antara 1 April – 30 September 2021 dengan uji Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) positif melalui pemeriksaan usap nasofaring sesuai dengan kriteria inklusi yaitu >18 tahun, defisiensi vitamin D (21-29 ng/dL) dan status defisiensi (<20 ng/dL), serta dapat dilakukan pemeriksaan antropometri. 30 sampel pada masing-masing kelompok intervensi dan kontrol dan menggunakan rumus selisih kedua mean, besarnya pengaruh yang diperoleh adalah 0,775, Confidence Interval (CI) 95%. Suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU diminum setiap hari selama 2 minggu. Kadar 25(OH)D dianalisis untuk lama konversi, lama rawat, perbaikan manifestasi klinis dan dikorelasikan dengan TLC dan kekuatan genggam tangan (HGS) sebagai pengukuran kapasitas fungsional, setelah disesuaikan dengan jenis kelamin, usia, status gizi berdasarkan indeks massa tubuh (IMT). dan Penilaian Global Subjektif (SGA) dan penyakit komorbid. **Hasil:** Status gizi berdasarkan IMT dan SGA dapat digunakan sebagai prediktor prognostik outcome klinis pada pasien COVID-19 malnutrisi sedang. Hubungan signifikan ditemukan pada 60 sampel pasien COVID-19 terkonfirmasi sedang dengan status defisiensi vitamin D pra-intervensi (61,7%) dan insufisiensi (38,3%) dan suplementasi vitamin D3 10.000 IU dapat meningkatkan kadar 25(OH)D dalam waktu 2 minggu hingga mencapai status kecukupan (16,7%). Suplementasi Vitamin D3 10.000 IU selama 2 minggu dapat meningkatkan kadar 25(OH)D secara nyata dibandingkan dengan kelompok kontrol 1000 IU (4.61+5.43 vs. -0,29+2.72; P<0.0001) melalui uji Mann Whitney. Analisis dilakukan pada kedua kelompok yang menunjukkan perubahan kadar TLC (332,94+553,28 vs 170,91+561,48; P=0,265). Efek suplementasi vitamin D3 juga dinilai untuk korelasinya dengan luaran klinis, lama konversi (6,53+1,17 vs 10,47+2,56; P <0,0001) dan lama rawat (11,63+2,5 vs 14,73+3,45; P = 0,001 ). Peningkatan HGS juga ditemukan signifikan pada kedua kelompok (P = 0,011). **Kesimpulan:** Suplementasi vitamin D3 10.000 IU selama 2 minggu berpengaruh signifikan terhadap lama rawat, lama konversi, manifestasi klinis dan kapasitas fungsional, tetapi tidak signifikan terhadap TLC TLC (r = -0,252, P=0,178) pada pasien COVID-19 derajat sedang di RS Wahidin Sudirohusodo.

**Kata Kunci :** COVID-19, Vitamin D, Luaran klinis dan *Total Lymphocyte Count* (TLC).

## **PRAKATA**

Alhamdulillah, Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat kami selesaikan. Karya akhir ini menjadi salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa dukungan dan suport dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis dengan penuh kerendahan hati menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Suamiku tercinta, dr. Faisal Sommeng, M.Kes, SpAn (KIC) dan anak-anaku Naura AR Faisal, Soraya AM Faisal dan Omar Abdul Malik Faisal, atas semua cinta, kesabaran dan keikhlasan yang menjadi kekuatan dan semangat bagi kami dalam menyelesaikan pendidikan ini.
2. Prof. DR. dr Suryani As'ad, M. Sc, Sp. GK (K) yang meskipun tugas beliau sebagai dekan FK Unismuh sangat menyita waktu, namun tetap bersedia meluangkan waktu bagi penulis dengan memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK disela kesibukan beliau sebagai Dekan FK UNHAS, masih bersedia menyempatkan waktu untuk memberi bimbingan dan arahan selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph., Sp.GK (K) sebagai ketua komisi penasehat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang tak henti memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
5. dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa Pendidikan.

6. dr Mardiana, M.Kes, SpGK dan dr Nurbaya Syam, M.Kes SpGK yang tak bosan membimbing kami baik di bangsal, maupun dalam kegiatan akademik, selalu siap untuk berbagi ilmu dan pengalaman kepada kami.
7. Supervisor Gizi Klinik yang senantiasa membimbing dan mengarahkan kami dalam menjalani dan menyelesaikan proses pendidikan.
8. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang sudah bersedia membimbing kami dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
9. Orang tua tercinta, Ayahanda H. Mubarik Adam dan ibunda Hj. Halisah Musa serta Hj Nurmin atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan doa yang tak pernah terputus untuk penulis sejak kecil hingga selama menjalani masa pendidikan.
10. Rekan peneliti dr. Sisca Agustia Olli, dan dr. Zahratul Fajri, atas suport, kerjasama dan bantuannya selama proses penelitian. Tanpa kalian, penelitian ini entah berujung dimana.
11. Residen Gizi Klinik Angkatan 20 : Fitri Tyas Windrarti, Tien Muliawati Abadi, Ni Luh Eka, Yana Asmawati, Musyayyadah, Margaretha Dianasanti, atas kerjasama dan dukungannya yang tak henti. Kalian yang terbaik.
12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.
13. Dan semua pihak yang membantu dalam penyusunan karya akhir ini hingga selesai, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Akhir kata, kami berharap semoga karya akhir ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi bagi perkembangan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis,

Amirah

## DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan	
Pernyataan Keaslian Tesis	
Abstrak	
Prakata	
Daftar Isi	
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. COVID-19 .....	7
2.1.1. Virologi dan Cara Penularan .....	8
2.1.2. Patogenesis .....	10
2.1.3. Manifestasi Klinis .....	11
2.1.4. Diagnosis .....	13
2.1.5. Tatalaksana .....	16
2.1.6. Pencegahan .....	26
2.2. Vitamin D .....	28
2.2.1. Fungsi Vitamin D .....	28
2.2.2. Metabolisme Vitamin D .....	29
2.2.3. Defisiensi Vitamin D .....	31
2.2.4. Akibat Kekurangan Vitamin D .....	34
2.2.5. Dosis Vitamin D .....	35
2.2.6. Toksisitas Vitamin D .....	36
2.2.7. Makanan Sumber Vitamin D .....	36
2.2.8. Vitamin D dan Sistem Imun .....	40
2.3. Sun Exposure .....	42
2.3.1. Letak Geografis .....	43

2.3.2. Warna Kulit dan paparan Sinar Matahari .....	43
2.4. Pengaruh Vitamin D Pada COVID-19 .....	44
2.4.1. Vitamin Sistem Imun pasien COVID-19 .....	45
2.4.2. Vitamin D dan Renin-Angiotensin System .....	47
2.4.3. Vitamin D dan Penyakit Komorbid Pasien COVID-19 .....	48
2.5. Vitamin D dan Jumlah Limfosit serta Kadar TLC Pasien COVID-19 ..	49
<b>BAB III KERANGKA PENELITIAN</b>	
3.1. Kerangka Teori .....	54
3.2. Kerangka Konsep .....	55
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1. Rancangan Penelitian .....	56
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	56
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	56
4.4. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel Penelitian .....	57
4.5. Defenisi Operasional .....	58
4.6. Kriteria Objektif .....	61
4.7. Alur dan Prosedur Penelitian .....	61
4.8. Pengumpulan dan Analisa data .....	62
4.9. Izin dan Etika Penelitian .....	63
4.10. Rencana Kegiatan .....	64
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	
5.1. Gambaran Umum Sampel Penelitian .....	66
5.2. Karakteristik Subyek Penelitian .....	66
5.3. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap kadar 25(OH)D .....	69
5.4. Hubungan Status Vitamin D terhadap Lama Konversi dan Lama Rawat .....	71
5.5. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap perbaikan manifestasi klinis pasien COVID-19 derajat sedang .....	71
5.6. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kapasitas fungsional.....	72
5.7. Hubungan Suplementasi vitamin D terhadap TLC .....	73

## **BAB VI PEMBAHASAN**

6.1. Gambaran Pasien COVID-19 .....	75
6.2. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kadar 25(OH)D, dan Perbaikan Luaran Klinis pasien COVID.....	80
6.3. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap kapasitas fungsional ....	85
6.4. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap TLC.....	87
6.5. Keterbatasan Penelitian .....	88

## **BAB VII PENUTUP**

7.1. Ringkasan Hasil Penelitian .....	90
7.2. Kesimpulan .....	91
7.3. Saran .....	91
Daftar Pustaka .....	92
Lampiran .....	98

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Struktur Virus .....	9
Gambar 2. Algoritma Penanganan COVID-19 .....	25
Gambar 3. Metabolisme Vitamin D .....	30
Gambar 4. Defisiensi Vitamin D .....	34
Gambar 5. Efek Vitamin terhadap Imunitas Innate .....	41
Gambar 6. Aktifitas Sistem Imun Vitamin D .....	42
Gambar 7. Efek Vitamin D pada COVID-19 .....	45
Gambar 8. Immunopatologi dan implikasi klinis COVID-19 .....	53
Gambar 9. Kerangka teori .....	54
Gambar 10. Kerangka konsep .....	55
Gambar 11. Alur pengambilan sampel penelitian .....	65

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pilihan Terapi dan Rencana Penanganan Pasien Terkonfirmasi COVID-19 .....	26
Tabel 2. Mekanisme dan Akibat Defisiensi Vitamin D .....	33
Tabel 3. Kebutuhan Vitamin D .....	35
Tabel 4. Sumber Makanan Alami Vitamin D .....	37
Tabel 5. Sumber Makanan Bioaddiction Vitamin D .....	39
Tabel 6. Sumber Makanan yang Diperkaya Vitamin D .....	39
Tabel 7. Vitamin D dan Potensi Interaksi Imun Infeksi COVID-19 .....	46
Tabel 5.1. Karakteristik Sampel Penelitian .....	67
Tabel 5.2. Gambaran perubahan kadar 25(OH)D pada kelompok 1.000IU Dan 1.000IU .....	70
Tabel 5.3. Gambaran lama konversi dan lama rawat pada kelompok 10.000IU dan 1.000IU.....	70
Tabel 5.4. Hubungan suplementasi vitamin D terhadap lama konversi Dan lama rawat .....	70
Tabel 5.5. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap perbaikan manifestasi klinis.....	72
Tabel 5.6. Gambaran perbaikan HGS pada kelompok suplementasi 10.000IU dan 1.000IU .....	73
Tabel 5.7. Perbaikan kapasitas fungsional pre-post intervensi .....	73
Tabel 5.8. Hubungan suplementasi vitamin D terhadap HGS .....	73
Tabel 5.9. Gambaran kadar TLC pada kedua kelompok .....	74
Tabel 5.10. Perubahan kadar TLC pre-post intervensi .....	74
Tabel 5.11. Hubungan suplementasi vitamin D terhadap TLC .....	74
Tabel 5.12. Hubungan TLC pre-post intervensi terhadap lama konversi dan Lama rawat .....	74

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Persetujuan Komite Etik UNHAS..... **Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 2. Surat Persetujuan Penelitian RSUP Dr. Wahidin Soedirohusodo..  
.....**Error! Bookmark not defined.**

Lampiran 3. Surat Informed Consent Subyek Penelitian..... **Error! Bookmark not defined.**101

Lampiran 4. Registrasi Clinical Trial.....**Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
AKI	Acute Kidney Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARV	Antiretro Viral
APD	Alat Pelindung Diri
CAP	Community Acquired Pneumonia
CRP	C-Reactive Protein
CT	Cycle Threshold
CI	Confidence Interval
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
MSCT	Multislice Computed Tomography
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DM	Diabetes Mellitus
ECMO	Extracorporeal membrane Oxygenation
GALT	Gut-Associated Lymphoid Tissue
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HFNC	High Flow Nasal Canul
HGS	Hand Grip Strength
Hs-CRP	High sensitive-C-Reactive Protein

IBD	Irritable Bowel Syndrome
IC	Indirect Calorimetry
ICU	Intensive Care Unit
IOM	Institute of Medicine
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
IL	Interleukin
ISPA	Infeksi Saluran Pernapasan Akut
IMT	Indeks Massa Tubuh
LDH	Laktat Dehidrogenase
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
NCP	Novel Coronavirus Pneumonia
ODP	Orang Dalam Pemantauan
ONS	Oral Nutritional Supplement
PE	pulmonary embolism
PDGKI	Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia
PDPI	Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PGK	Penyakit Ginjal Kronik
PPOK	penyakit paru obstruktif kronik
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
PLR	Platelet-to-Lymphocyte Ratio
RAS	Renin Angiotensin System
RDI	Recommended Dietary Intake
ROS	Reactive Oxygen Species
RNA	Ribonucleic Acid
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
RSP	Rumah Sakit Pendidikan
RSWS	Rumah Sakit Dr. Wahidin Soedirohusodo
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain reaction
RDT-Ag	Rapid Diagnostic Test Antigen

SAFA	Saturated Fatty Acid
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SGA	Subjective Global Assessment
Th	T helper
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor Alpha
TLC	Total Lymphocyte Count
UVB	UltraViolet B
VDBP	Vitamin D Binding Protein
VDR	Vitamin D Receptor
WHO	World Health Organization

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Penyakit Coronavirus disease 2019 (COVID-19), tengah menjadi pandemi di seluruh dunia, di sebabkan oleh coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dan dapat menimbulkan gejala-gejala pada saluran pernapasan mulai dari gejala ringan sampai gejala yang berat dan hingga kini telah menyebabkan lebih dari 745.000 kematian di seluruh dunia. (Meltzer *et al.*, 2020)

Mode transmisi melalui droplet, rute fekal-oral, konjungtiva dan fomites, baik secara langsung atau melalui kontaminasi benda dengan cairan tubuh pasien terinfeksi covid dengan masa inkubasi berkisar dari 2 hingga hingga 14 hari, mengarah ke munculnya carrier asimptomatik yang semakin memperluas penyebaran virus. Data WHO yang dikutip pada 1 Mei 2020, dilaporkan 3.090.445 kasus terkonfirmasi di seluruh dunia sejak dimulainya wabah, dari 208 negara. Negara dengan angka kematian tertinggi adalah Italia, Spanyol, Iran, Prancis, dan Amerika Serikat, tempat yang telah mencapai proporsi > 10% kasus. Di Italia, lebih dari 13% pasien dengan tes positif yang dikonfirmasi telah meninggal karena COVID-19 dan beberapa penelitian telah mendokumentasikan prognosis negatif dan kerentanan yang lebih tinggi terhadap virus di antara orang tua dan mereka dengan komorbiditas. (Verdoia and De Luca, 2020)

Data WHO hingga 18 Februari 2022, total kasus sebanyak 418,650,474 dengan total kematian sebanyak 5,856,224, dan di laporkan 1,963,747 kasus dalam 24 jam terakhir. Di Indonesia sendiri sampai Februari 2022 diketahui kasus terkonfirmasi covid 19 sebanyak 5,089,637 kasus, 59,635 kasus yang dilaporkan dalam 24 jam terakhir dan meninggal sebanyak 146,044 kasus.(WHO dashboard, 2022). Sedang data dari pusat penanganan Covid 19 Kota Makassar, menyebutkan bahwa Propinsi Sulawesi Selatan sampai tanggal 17 Februari 2022, mempunyai 117072 kasus konfirmasi, dengan 108366 kasus sembuh dan 2254 kasus meninggal. Kota Makassar mempunyai 54165 kasus konfirmasi sampai tanggal 17 Februari 2022 dengan 48258 kasus sembuh dan 1014 kasus meninggal.

Tingkat kematian akibat COVID-19 lebih tinggi di beberapa negara di bandingkan negara lain. Banyak faktor dapat berperan dalam perbedaan ini, termasuk perbedaan proporsi lansia dalam suatu populasi, status kesehatan secara umum, aksesibilitas dan kualitas pelayanan kesehatan, dan status sosial ekonomi. Salah satu faktor yang paling sering diabaikan dan dapat memengaruhi hasil COVID-19 adalah status vitamin D relatif dari populasi.(Mitchell, 2020)

Pemberian vitamin D telah diidentifikasi sebagai strategi potensial untuk mencegah atau mengobati COVID-19. Pemberian vitamin D diketahui dapat menurunkan infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus, terutama pada orang dengan defisiensi vitamin D. Di Amerika, kekurangan vitamin D mempengaruhi hampir setengah populasi, dengan tingkat yang lebih tinggi di antaranya di temukan pada orang dengan kulit lebih gelap atau berkurangnya paparan sinar matahari, termasuk orang yang tinggal di lintang yang lebih tinggi, dimusim dingin, penghuni panti jompo, dan pekerja di layanan kesehatan. Terbukti bahwa COVID-19 lebih sering di temukan pada orang Afro Amerika, orang yang tinggal di daerah bagian utara, di akhir musim dingin, orang dewasa tua, penghuni panti jompo, pekerja dalam ruangan, merupakan populasi yang semuanya mengalami peningkatan risiko defisiensi vitamin D.(Meltzer *et al.*, 2020)

Sebuah penelitian juga dilakukan untuk menguji korelasi antara kedekatan dengan ekuator dan kematian akibat COVID-19, dan ditemukan korelasi positif antara radiasi sinar matahari dengan kadar Vitamin D yang cukup ditubuh, dan melaporkan korelasi positif antara defisiensi Vitamin D dengan kematian karena COVID-19. Penelitian ini menghipotesiskan negara yang lebih dekat ke khatulistiwa akan memiliki tingkat kematian yang lebih rendah dari COVID-19 daripada negara yang lebih jauh. (Whittemore, 2020)

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi saluran pernapasan. Dalam studi terbaru yang dilakukan oleh Mamani *et al.*, tingkat 25 hidroksivitamin D(25 (OH) D) yang rendah dikaitkan dengan insidensi tingginya CAP (Community Acute Pneumonie). Dancer *et al* dalam suatu penelitian kohort, pasien dengan sindrom pernapasan akut (ARDS) dimana di

temukan level kadar vitamin D lebih tinggi pada pasien yang dapat bertahan dari ARDS (survivor) di bandingkan dengan pasien ARDS non-survivor, sehingga kemudian di sarankan suplementasi vitamin D sebagai pengobatan untuk ARDS. (Carpagnano *et al.*, 2020)

Penelitian terhadap individu yang diuji untuk SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa kadar 25 (OH) D berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan penyakit. Seperti pada 212 pasien COVID-19 di tiga Rumah sakit di Asia Selatan, pasien defisiensi vitamin D memiliki risiko penyakit yang lebih berat dibandingkan pasien covid dengan kadar vitamin D yang cukup. Demikian pula di antara 780 pasien COVID-19 di Indonesia, pasien dengan defisiensi vitamin D dengan kadar 25 (OH) D di bawah 20 ng / mL, di bandingkan dengan pasien dengan kadar vitamin D 30 ng / mL atau lebih, memiliki peningkatan 10 kali lipat dalam risiko kematian setelah mengontrol usia, jenis kelamin, dan status komorbiditas. (Manson and Bassuk, 2020) Pada COVID-19, sindrom pernafasan akut yang serius adalah penyebab kematian, sebagai akibat dari reaksi inflamasi yang berat disertai stres oksidatif yang tidak terkontrol dan reaksi inflamasi pada paru-paru. Vitamin D bisa menjadi pilihan penanganan karena vitamin D dapat menyeimbangkan dan mengontrol imunitas dan reaksi oksidatif menghadapi infeksi COVID-19. Sistem renin-angiotensin berhubungan dengan terjadinya reaksi inflamasi pada COVID-19, dan dapat diturunkan oleh vitamin D dalam berbagai organ. (Yisak *et al.*, 2021).

Vitamin D berkontribusi untuk mengurangi risiko infeksi mikroba dan kematian, terutama yang melibatkan tiga kategori: physical barrier, kekebalan seluler bawaan/innate dan kekebalan adaptif. Kekebalan seluler bawaan diperkuat oleh aktivitas vitamin D melalui macrofag, monosit dan dendritik sel serta induksi peptida antimikroba, termasuk human cathelicidin LL-37 oleh 1,25-dihydroxyvitamin D. (Murdaca, Pioggia and Negrini, 2020) (Trombetta, Paolino and Cutolo, 2018) Sedang pada imunitas adaptif vitamin D berperan pada aktivasi limfosit sel B dan sel T, secara in vitro menekan proliferasi sel T, IL-2, IFN- $\gamma$  dan sitotoksitas T sel CD8. Sehingga defisiensi vitamin D sangat mempengaruhi respon imun. (Trombetta, Paolino and Cutolo, 2018)

COVID-19 adalah penyakit infeksi sistemik yang dapat mempengaruhi fungsi hematopoiesis, hemostasis dan imunitas tubuh. Sejak penelitian pertama di Cina tentang Infeksi COVID-19, jumlah limfosit telah menarik minat peneliti lain. Karena jumlah limfosit dikaitkan dengan COVID-19 yang parah dan pasien yang tidak selamat dari COVID-19 dimana dilaporkan memiliki jumlah limfosit yang jauh lebih rendah daripada pasien yang bertahan. (Huang and Pranata, 2020) Hasil pemeriksaan darah lengkap pada kebanyakan pasien menunjukkan limfopenia (83,2%) yang diantaranya 36,2% mengalami trombositopenia dan 33,7% mengalami leukopenia. (Guan *et al.*, 2020)

Pasien COVID-19 dengan jumlah limfosit yang kurang memiliki progresifitas penyakit yang lebih parah dan memiliki risiko tinggi kematian akibat infeksi. Persentase limfosit kurang dari 5% dari total leukosit pada minggu kedua penyakit COVID-19, dikaitkan dengan keparahan penyakit yang berujung kematian. Meski limfositopenia sering terjadi pada COVID-19, masih dalam penelitian apakah akibat dari kerusakan langsung limfosit oleh virus atau akibat badai sitokin yang terjadi pada COVID-19 yang parah. Namun demikian, pemulihan limfosit dan fungsinya akan membantu respon imun terhadap COVID-19. (Zhao *et al.*, 2020) Jumlah limfosit dan limfopenia dapat berfungsi sebagai penanda identifikasi dengan cepat pasien COVID-19 dengan presentasi klinis yang lebih parah. Studi sebelumnya mengamati bahwa limfopenia biasa ditemukan pada pasien dengan sindrom pernapasan akut berat yang disebabkan oleh virus SARS dengan prevalensi yang dilaporkan sebesar 69,6% - 54%. (Zhao *et al.*, 2020)

Dengan melihat pengaruh vitamin D pada COVID-19 serta hubungannya dengan sistem imun pasien, maka peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian suplementasi vitamin D terhadap status vitamin D serta mengetahui korelasi status vitamin D pada *Total Lymphocyte Count* (TLC) sebagai prediktor prognosis pasien COVID-19.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan efek vitamin D dalam menurunkan infeksi saluran napas pada pasien COVID-19 melalui mekanismenya pada sistem imun dan belum adanya

penelitian yang meneliti pengaruh pemberian vitamin D terhadap outcome pasien COVID-19 yang di rawat di RS Wahidin Sudirohusodo sehingga peneliti menganggap perlu untuk mengetahui pengaruh pemberian suplementasi vitamin D pada outcome pasien COVID-19 di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Adapun pertanyaan Penelitian adalah : Apakah ada pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap luaran klinis dan penanda inflamasi *Total Lymphocyte Count* (TLC) pada pasien COVID-19 derajat sedang di RS Wahidin Sudirohusodo?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **a. Tujuan Umum**

Untuk menilai pengaruh pemberian suplementasi vitamin D terhadap luaran klinis dan penanda inflamasi *Total Lymphocyte Count* (TLC) pada pasien COVID-19 derajat sedang di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### **b. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien COVID-19 derajat sedang yang dirawat di RSWS.
2. Untuk membandingkan pengaruh suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU terhadap kadar 25(OH)D pasien COVID-19 derajat sedang dan menilai korelasinya terhadap nilai *Cycle Threshold* (CT).
3. Untuk membandingkan dan menilai lama konversi dan lama rawat pasien COVID-19 derajat sedang yang mendapat suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU
4. Untuk menilai perbaikan manifestasi klinis pasien COVID-19 derajat sedang yang mendapat suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU
5. Untuk menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D terhadap perubahan kadar 25(OH)D dan kapasitas fungsional berdasarkan pengukuran handgrip strength pasien COVID-19 derajat sedang.
6. Untuk menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU terhadap perubahan kadar 25(OH)D dan Total Lymphocyte count (TLC) pada pasien COVID-19 derajat sedang.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

- Manfaat terhadap keilmuan  
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh pemberian suplementasi vitamin D pada outcome klinis dan status vitamin D pasien COVID-19 di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Manfaat aplikasi pada masyarakat  
Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi yang akurat sebagai dasar untuk pemberian terapi suplementasi vitamin pada pasien COVID-19 dan pasien dengan penyakit saluran pernapasan pada umumnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. COVID-19**

Pada akhir Desember 2019, terjangkit pneumonia misterius ditandai dengan demam, batuk kering, dan kelelahan, dan sesekali ditemukan gejala gastrointestinal, yang awalnya terjadi di pasar grosir makanan laut (pasar basah) Huanan, di Wuhan, Tiongkok. Wabah awal melibatkan sekitar 66% pengguna pasar. Pasar ditutup pada 1 Januari 2020, dilanjutkan peringatan epidemiologi oleh dinas kesehatan setempat pada tanggal 31 Desember 2019. Namun, di bulan-bulan berikutnya (Januari) ribuan orang di China, termasuk banyak provinsi (seperti Hubei, Zhejiang, Guangdong, Henan, Hunan, dll.) dan kota-kota (Beijing dan Shanghai) diserang penyebaran penyakit yang merajalela. Wabah lalu bermigrasi ke negara lain, seperti Thailand, Jepang, Republik Korea, Vietnam, Jerman, Amerika Serikat, dan Singapura. Pada 6 Februari 2020, total 28.276 kasus terkonfirmasi dengan 565 kasus kematian secara global didokumentasikan oleh WHO, setidaknya melibatkan 25 negara. Patogen wabah kemudian diidentifikasi sebagai beta-coronavirus novel, bernama novel corona virus(2019-nCoV/COVID-19). (Wu, Chen and Chan, 2020)

Penyakit yang di akibatkan oleh virus sejenis ini telah ditemukan pertama kali pada tahun 2002 yang dikenal sebagai SARS Corona di China serta virus Corona di Timur Tengah pada tahun 2012 yang dikenal sebagai MERS. Dengan sumber penularan dari hewan.(Wu, Chen and Chan, 2020)

Sampai kini, deteksi global dan penyebaran virus tergolong cepat dengan jumlah kematian yang tinggi. Tingkat kematian kasus untuk penyakit bervariasi antar negara berkisar antara 0,04% sampai 16,33%. Awalnya, jumlah kematian tertinggi dilaporkan di China, namun, dengan cepatnya penyebaran global virus ini, kematian di beberapa negara lainnya juga meningkat seperti Amerika Serikat, yang memiliki korban tewas COVID-19 tertinggi (125.928) hingga 29 Juni 2020. (Bajgain *et al.*, 2020)

Virus corona SARS-CoV-2 penyebab Covid-19 masih terus bermutasi dan beberapa di antaranya memunculkan varian baru yang relatif lebih berbahaya, mengakibatkan gejala-gejala yang semakin sulit dibedakan dengan penyakit-penyakit umum lainnya. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) kemudian mengelompokkan sejumlah varian baru virus corona menjadi dua kelompok yakni, variant of interest (VoI), dan variant of concern (VoC). Yang termasuk dalam kategori VoI adalah varian Mu, Eta, Iota, Kappa, dan Lambda. Sedangkan, varian yang termasuk pada kelompok VoC adalah Delta, Alpha, Beta, Gamma dan yang terbaru adalah Omicron.

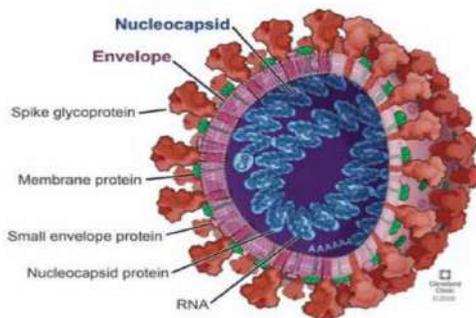
Data WHO terbaru hingga 18 Februari 2022, total kasus sebanyak 418,650,474 dengan total kematian sebanyak 5,856,224, dan di laporkan 1,963,747 kasus dalam 24 jam terakhir. Di Indonesia sendiri sampai Februari 2022 diketahui kasus terkonfirmasi covid 19 sebanyak 5,089,637 kasus, 59,635 kasus yang dilaporkan dalam 24 jam terakhir dan meninggal sebanyak 146,044 kasus.(WHO dashboard, 2022)

Pemberian vaksin untuk melawan penyebaran virus COVID-19 merupakan upaya yang dikembangkan untuk meningkatkan imun tubuh terhadap virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan penyakit COVID-19. Tujuan pemberian vaksin ini selain untuk membentuk kekebalan kelompok (herd immunity), menurunkan kesakitan dan kematian akibat COVID-19, melindungi dan memperkuat sistem kesehatan secara menyeluruh, khususnya lembaga dan institusi kesehatan dan menjaga produktivitas serta meminimalkan dampak sosial dan ekonomi. Hingga 14 Februari 2022, sudah ada total 333,313,503 dosis vaksin yang diberikan kepada masyarakat Indonesia (WHO dashboard, 2022)

### **2.1.1. Virologi dan Cara Penularan**

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen dengan ukuran partikel 120-160 nm dan termasuk virus jenis zoonosis. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu alphacoronavirus 229E dan NL63, betacoronavirus OC43 dan HKU1, Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV).

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Struktur coronavirus membentuk struktur seperti bola dengan protein S berlokasi dipermukaan virus. Protein S atau spike protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur gen utama. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (Susilo, Cleopas Martin Rumende, *et al.*, 2020) Ciri morfologi virus ini menyerupai amplop virus dengan mahkota atau korona matahari, terdiri dari protein terglykosilasi, bernama spike protein dan 3 struktur protein lainnya adalah protein amplop, membran, dan nukleokapsid(Bergmann and Silverman, 2020)



Gambar 1. Struktur virus Corona(Bergmann and Silverman, 2020)

Awalnya, wabah COVID-19 dilaporkan penularannya terbatas dari orang ke orang dan sumber penularan berasal dari hewan sakit atau terkontaminasi virus di pasar ikan, Wuhan. Tapi semakin banyak bukti dengan cluster wabah di antara keluarga mengkonfirmasi kemungkinan transmisi orang ke orang. Selain itu, keterlibatan enzim angiotensin pada manusia (hACE2) sebagai seluler reseptor (seperti SARS) membuat transmisi melalui tetesan/droplet ke saluran pernapasan memungkinkan. Saat ini, belum ada bukti penularan melalui udara. RNA virus bisa ditemukan dalam cairan hidung, dahak, dan terkadang darah. Tetapi penularan melalui feses belum dapat dikonfirmasi. Dosis infeksi untuk COVID-19 tidak jelas, tetapi viral load yang tinggi hingga 10<sup>8</sup> copy/ mL dalam dahak pasien telah dilaporkan. Pada awalnya viral load meningkat dan tetap dapat dideteksi 12 hari setelah timbulnya gejala. Oleh karena itu, Infektivitas pasien dengan COVID-

19 dapat berlangsung selama sekitar 2 minggu dan masa inkubasi rata-rata 5,2 hari. (Wu, Chen and Chan, 2020)

### **2.1.2. Patogenesis**

Virus SARS-CoV-2, masuk ke dalam saluran pernapasan melalui reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) pada pneumosit tipe II dan selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal. Protein *spike* (yang berbentuk seperti paku-paku yang menancap pada permukaan) virus SARS-CoV memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan ACE2 manusia berdasarkan studi interaksi biokimia dan analisis struktur kristal. Ikatan dengan reseptor ACE2 inilah yang akan membantu virus SARS-CoV masuk ke dalam sel inangnya. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2 dan pasien mulai merasakan gejala ringan. Empat sampai tujuh hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis, dan komplikasi lain. Sistem imun innate dapat mendeteksi RNA virus melalui RIG-I like receptors, NOD-like receptors, dan Toll-like receptors. Hal ini selanjutnya akan menstimulasi produksi interferon (IFN), serta memicu munculnya efektor anti viral seperti sel CD8+, sel Natural Killer (NK), dan makrofag.

Badai sitokin dapat terjadi pada pasien COVID-19 karena infeksi dari virus ini mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang sehingga terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon berupa adanya penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun innate dikarenakan blokade oleh protein non-struktural virus. Selanjutnya, hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8, MCP-1, IL-1  $\beta$ , CCL2, CCL5, dan interferon) melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya

infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat. (Susilo, Cleopas Martin Rumende, *et al.*, 2020)

### **2.1.3. Manifestasi Klinik**

Manifestasi klinis dari individu yang didiagnosis dengan COVID-19 dapat secara dominan ditandai melalui sekelompok gejala mirip flu like sindrom (demam, batuk, dispnea, mialgia, kelelahan, diare, dan gangguan penciuman /gangguan rasa) namun kasus asimtomatik juga banyak ditemukan.(Bajgain *et al.*, 2020)

Gejala juga biasanya dimulai dengan sindrom non spesifik termasuk demam, batuk kering, dan kelelahan. Beberapa sistem organ mungkin terlibat, termasuk pernapasan (batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, rinorea, hemoptisis, dan nyeri dada), gastrointestinal (diare, mual, dan muntah), muskuloskeletal (nyeri otot), dan neurologis (sakit kepala atau kebingungan). Tanda dan gejala yang lebih umum adalah demam (83% –98%), batuk (76% –82%) dan sesak napas (31% – 55%). Ada sekitar 15% penderita dengan demam, batuk, dan sesak napas. Setelah timbulnya penyakit, waktu rata-rata untuk masuk rumah sakit pertama adalah 7 hari. Tetapi penyakit berkembang menjadi sesak napas (~ 8 hari), sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (~ 9 hari), dan menjalani mekanis ventilasi (~ 10,5 hari) pada sekitar 39% pasien. Pasien dengan penyakit parah, berkembang menjadi ARDS dan memburuk dalam waktu singkat, meninggal karena kegagalan multi organ. Tingkat kematian pasien rawat inap di awal kemunculan penyakit ini adalah 11% -15%, namun selanjutnya menurun sekitar 2% -3%. (Wu, Chen and Chan, 2020)

Pada Buku Pedoman Tatalaksana COVID 19 Edisi 4, tahun 2022, berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi :

1. **Tanpa gejala.** Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.
2. **Ringan.** Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia,

napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam. Status oksigenasi : SpO<sub>2</sub> > 95% dengan udara ruangan.

3. **Sedang.** Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO<sub>2</sub> > 93% dengan udara ruangan ATAU

Anak-anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat : (1) usia 5 tahun,  $\geq 30$ x/menit, (2) usia 2–11 bulan,  $\geq 50$ x/menit, (3) usia 1–5 tahun,  $\geq 40$ x/menit, (4) usia >5 tahun,  $\geq 30$ x/menit.

4. **Berat /Pneumonia Berat.** Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO<sub>2</sub> < 93% pada udara ruangan. ATAU Pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- Sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> < 93%;
  - Distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat);
  - Tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
  - Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia <2 bulan,  $\geq 60$ x/menit; usia 2–11 bulan,  $\geq 50$ x/menit; usia 1–5 tahun,  $\geq 40$ x/menit; usia >5 tahun,  $\geq 30$ x/menit.
5. Kritis. Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

5. **Kritis.** Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor. (Erlina Burhan, 2022)

Komplikasi utama yang mengancam jiwa dari penyakit ini termasuk sindrom gangguan pernapasan akut, cedera ginjal akut/ acute kidney injury (AKI), cedera koroner akut, dan satu atau lebih kegagalan organ atau malfungsi.

Komplikasi ini tampaknya semakin memburuk pada pasien COVID-19 yang sudah tua (> 60 tahun) dan / atau dengan satu atau lebih komorbiditas. Data awal tentang karakteristik klinis dari Wuhan, China mencantumkan bahwa 32% dari pasien positif COVID-19 memiliki penyakit yang terdiri dari penyakit kardiovaskular (CVD), hipertensi, CKD, diabetes, keganasan dan penyakit paru obstruktif kronik(COPD). Badan statistik nasional Cina juga mengungkapkan bahwa pada kasus COVID-19 yang ada, sebagian besar memiliki satu atau lebih komorbid. Pasien dalam perawatan intensif dengan covid sekitar 20% kasus dengan polimorbiditas, dengan tingkat kematian kasus sekitar 14%. Secara keseluruhan, data komposit menunjukkan bahwa individu dengan penyakit komorbid yang mendasari cenderung memiliki risiko 10x keparahan penyakit ini dibandingkan dengan individu tanpa komorbiditas. (Bajgain *et al.*, 2020)

#### **2.1.4. Diagnosis**

Berdasarkan Pedoman Tatalaksana Covid 19 edisi ke-4, kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probabel, dan kasus konfirmasi. Klasifikasi kasus COVID-19 dilakukan berdasarkan penilaian kriteria klinis, kriteria epidemiologis, dan kriteria pemeriksaan penunjang.

##### *1. Kasus Suspek*

Yang dimaksud dengan kasus suspek adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

a. Orang yang memenuhi salah satu kriteria klinis:

1) Demam akut dan batuk; atau

- 2) Minimal 3 gejala berikut: demam, batuk, lemas, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek/hidung tersumbat, sesak napas, anoreksia/mual/muntah, diare, atau penurunan kesadaran; atau
- 3) Pasien dengan ISPA (Infeksi Saluran Pernapasan Akut) berat dengan riwayat demam/demam ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) dan batuk yang terjadi dalam 10 hari terakhir, serta membutuhkan perawatan rumah sakit; atau
- 4) Anosmia (kehilangan penciuman) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi; atau
- 5) Ageusia (kehilangan pengecapan) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi.

b. Seseorang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable/konfirmasi COVID-19/klaster COVID-19 dan memenuhi kriteria klinis pada huruf a.

c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan Rapid Diagnostic Test Antigen (RDT-Ag) positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah A dan B, dan tidak memiliki gejala serta bukan merupakan kontak erat (Penggunaan RDT-Ag mengikuti ketentuan yang berlaku).

### 2. Kasus Probable

Yang dimaksud dengan Kasus Probable adalah kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan memiliki salah satu kriteria sebagai berikut:

- a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) atau RDT-Ag; atau
- b. Hasil pemeriksaan laboratorium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19 (discarded).

### 3. Kasus Terkonfirmasi

Yang dimaksud dengan Kasus Terkonfirmasi adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Seseorang dengan pemeriksaan laboratorium NAAT positif.

- b. Memenuhi kriteria kasus suspek atau kontak erat dan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif di wilayah sesuai penggunaan RDT- Ag pada kriteria wilayah B dan C.
  - c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah C.
1. Yang dimaksud dengan Bukan COVID-19 (Discarded) adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:
- a. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium NAAT 2 kali negatif.
  - b. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium RDT-Ag negative diikuti NAAT 1 kali negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria B.
  - c. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium RDT-Ag 2 kali negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria C.
  - d. Orang tidak bergejala (asimtomatik) DAN bukan kontak erat DAN hasil pemeriksaan RDT-Ag positif diikuti NAAT 1x negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria A dan B
  - e. Orang tidak bergejala (asimtomatik) DAN bukan kontak erat DAN hasil pemeriksaan RDT-Ag negatif.

## 2. Kontak Erat

Kontak erat adalah orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable atau dengan kasus terkonfirmasi COVID-19 dan memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus konfirmasi dalam radius 1 meter selama 15 menit atau lebih;
- b. Sentuhan fisik langsung dengan pasien kasus konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dll);
- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar; ATAU

- d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat

Berdasarkan WHO, definisi kasus varian Omicron sebagai berikut:

1. Kasus suspek varian Omicron

- Kasus terkonfirmasi COVID-19, apapun gejalanya sesuai definisi kasus suspek yang memiliki kontak dengan kasus probable atau kasus terkonfirmasi Omicron.
- Kasus terkonfirmasi COVID-19 (sesuai definisi kasus WHO) yang bertempat tinggal atau melakukan perjalanan dari area yang mendeteksi Omicron dalam 14 hari sebelum timbulnya gejala.

2. Kasus probable Omicron

Kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan positif S-gene target failure (SGTF) atau uji deteksi Single Nucleotide Polymorphism (SNP) berbasis Polymerase Chain Reaction (PCR) mengarah ke varian Omicron.

3. Kasus terkonfirmasi varian Omicron

Individu yang terkonfirmasi dengan hasil pemeriksaan sekuensing positif omicron SARS-CoV-2. (Erlina Burhan, 2022)

### **2.1.5. Tatalaksana**

Berdasarkan Buku pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4, penanganan covid dilakukan berdasarkan derajat covid yang di derita.

a. TANPA GEJALA

1. Isolasi dan Pemantauan

Isolasi mandiri di rumah selama 10 hari sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi, baik isolasi mandiri di rumah maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah dan kontrol di FKTP terdekat setelah 10 hari karantina untuk pemantauan klinis

2. Non-farmakologis.

Diberikan edukasi terkait tindakan yang perlu dikerjakan (leaflet untuk dibawa ke rumah) misalnya bagi pasien agar selalu menggunakan masker jika keluar

kamar dan saat berinteraksi dengan anggota keluarga, rajin mencuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau hand sanitizer sesering mungkin, menjaga jarak dengan keluarga (physical distancing), tidur di kamar tidur sendiri/terpisah dengan memperhatikan kebersihan lingkungan kamar dan ventilasi kamar, menerapkan etika batuk, alat makan-minum segera dicuci dengan air/sabun, rajin berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya (sebelum jam 9 pagi dan setelah jam 3 sore), pakaian yg telah dipakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik/wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci dan segera dimasukkan mesin cuci, rajin mengukur suhu tubuh dan segera beri informasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh > 38 C.

Keluarga juga di edukasi untuk sebaiknya memeriksakan diri ke FKTP/Rumah Sakit jika kontak dengan pasien, anggota keluarga senantiasa pakai masker dan mencuci tangan, menjaga jarak minimal 1 meter dari pasien, menjaga sirkulasi udara dalam rumah dengan membuka jendela rumah agar sirkulasi udara tertukar serta membersihkan sesering mungkin daerah yg mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu.

### 3. Farmakologi

- Bila terdapat penyakit penyerta/komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat ACEinhibitor dan Angiotensin Reseptor Blocker perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung
- Vitamin C, dengan pilihan ;
  - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
  - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
  - Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari),
- Vitamin D

Dosis 1000 - 5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) selama 14 hari.

- Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.
- Obat-obatan yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.

## b. DERAJAT RINGAN

### a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi mandiri di rumah/fasilitas isolasi terpantau selama maksimal 10 hari sejak muncul gejala ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Jika gejala lebih dari 10 hari, maka isolasi dilanjutkan hingga gejala hilang ditambah dengan 3 hari bebas gejala. Isolasi dapat dilakukan mandiri di rumah atau di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah.
- Petugas FKTP diharapkan proaktif melakukan pemantauan kondisi pasien.
- Setelah melewati masa isolasi pasien akan kontrol ke FKTP terdekat.

### b. Non Farmakologis

Edukasi terkait tindakan yang harus dilakukan (sama dengan edukasi tanpa gejala).

### c. Farmakologis

- Vitamin C dengan pilihan:
  - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
  - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
  - Multivitamin yang mengandung vitamin c 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari).

□ Vitamin D

Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) selama 14 hari.

○ Antivirus

- Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5), ATAU

- Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU

- Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi), Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari

- Sesuai dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing

□ Pengobatan simptomatis seperti parasetamol bila demam.

□ Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.

□ Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

Isolasi Kasus COVID-19 asimtomatis dan gejala ringan

○ Isolasi dapat dilakukan secara mandiri di rumah masing-masing atau secara terpusat

○ Pemeriksaan awal sebaiknya dilakukan di fasilitas pelayanan Kesehatan terdekat untuk menentukan laik tidaknya isolasi mandiri. Kunjungan berikutnya dapat dilakukan melalui telemedicine

○ Isolasi dapat dilakukan secara mandiri jika syarat klinis dan syarat rumah sebagai berikut dapat dipenuhi:

- Syarat klinis:

1) Usia <45 tahun; DAN

2) Tidak memiliki komorbid; DAN

3) Tanpa gejala/bergejala ringan;

- Syarat rumah:

1) Dapat tinggal di kamar terpisah; DAN

2) Ada kamar mandi di dalam rumah.

- Apabila tidak dapat memenuhi syarat klinis dan atau rumah maka kasus Covid-19 dapat menjalani isolasi di tempat isolasi terpusat
- Apabila pasien Covid-19 berusia > 45 tahun maka dapat dilakukan pemeriksaan lanjutan di poliklinik rawat jalan Covid-19 dan DPJP dapat menentukan apakah pasien dapat menjalani isolasi mandiri atau tidak
- Selama menjalani isolasi mandiri atau terpusat, pasien dipantau oleh tenaga Kesehatan fasilitas Kesehatan terdekat
- Pasien mendapatkan layanan telemedicine oleh dokter (faskes yang telah ditunjuk sebelumnya) berupa konsultasi klinis yang mencakup:
  - Anamnesis
  - Pemeriksaan fisis tertentu yang dilakukan melalui audiovisual
  - Pemberian anjuran/nasihat yang dibutuhkan berdasarkan hasil pemeriksaan penunjang dan/atau hasil pemeriksaan fisik tertentu
  - Penegakkan diagnosis
  - Penatalaksanaan dan pengobatan pasien
  - Penulisan resep dan/atau alat Kesehatan secara elektronik
  - Penerbitan surat rujukan

c. DERAJAT SEDANG

a. Isolasi dan Pemantauan

- Rujuk ke Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/Rumah Sakit Darurat COVID-19
- Isolasi di Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19
- Pengambilan swab untuk PCR dilakukan sesuai Tabel 1.

b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi/terapi cairan, oksigen
- Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati dan foto toraks secara berkala.

c. Farmakologis

- Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena (IV) selama perawatan
- Vitamin D  
Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)

- Diberikan terapi farmakologis berikut:

Salah satu antivirus berikut :

o Antivirus

Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Apabila Remdesivir tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing, dengan pilihan sebagai berikut:

- Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5), ATAU
- Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU
- Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari

o Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP (Lihat penjelasan pada derajat berat/kritis)

o Pengobatan simtomatis (Parasetamol dan lainlain).

o Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

#### d. DERAJAT BERAT ATAU KRITIS

##### a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi di ruang isolasi Intensive Care Unit (ICU) atau High Care Unit (HCU) Rumah Sakit Rujukan

- Indikasi Perawatan intensif COVID-19

Penting sekali untuk intervensi lebih dini dan paripurna pasien kritis COVID-19 di perawatan intensif

- Kriteria perawatan ICU antara lain :

- o Membutuhkan terapi oksigen > 4 liter/menit

- o Gagal napas

- o Sepsis

- o Syok

- o Disfungsi organ akut

- o Pasien yang resiko tinggi perburukan ARDS : umur lebih 65 tahun, demam > 39C, neutrofilia, limfositopenia, peningkatan petanda disfungsi hepar dan gagal ginjal, peningkatan CRP, PCT dan Ferritin, peningkatan fungsi koagulasi (prothrombin time, fibrinogen dan D dimer)

- Pada kondisi dimana terjadi keterbatasan ketersediaan ICU, maka perawatan intensif lebih diprioritaskan pada pasien yang memerlukan ventilasi mekanis

- Pengambilan swab untuk PCR dilakukan sesuai Tabel 1.

##### b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi (terapi cairan), dan oksigen

- Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, Hemostasis, LDH, D-dimer.

- Pemeriksaan foto toraks serial bila perburukan

- Monitor tanda-tanda sebagai berikut;

- Takipnea, frekuensi napas  $\geq 30$ x/min,

- Saturasi Oksigen dengan pulse oximetry  $\leq 93\%$  (di jari),
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg,
  - Peningkatan sebanyak  $>50\%$  di keterlibatan area paru-paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam,
  - Limfopenia progresif,
  - Peningkatan CRP progresif,
  - Asidosis laktat progresif.
- Monitor keadaan kritis
- Gagal napas yg membutuhkan ventilasi mekanik, syok atau gagal multiorgan yang memerlukan perawatan ICU.
  - Bila terjadi gagal napas disertai ARDS pertimbangkan penggunaan ventilator mekanik

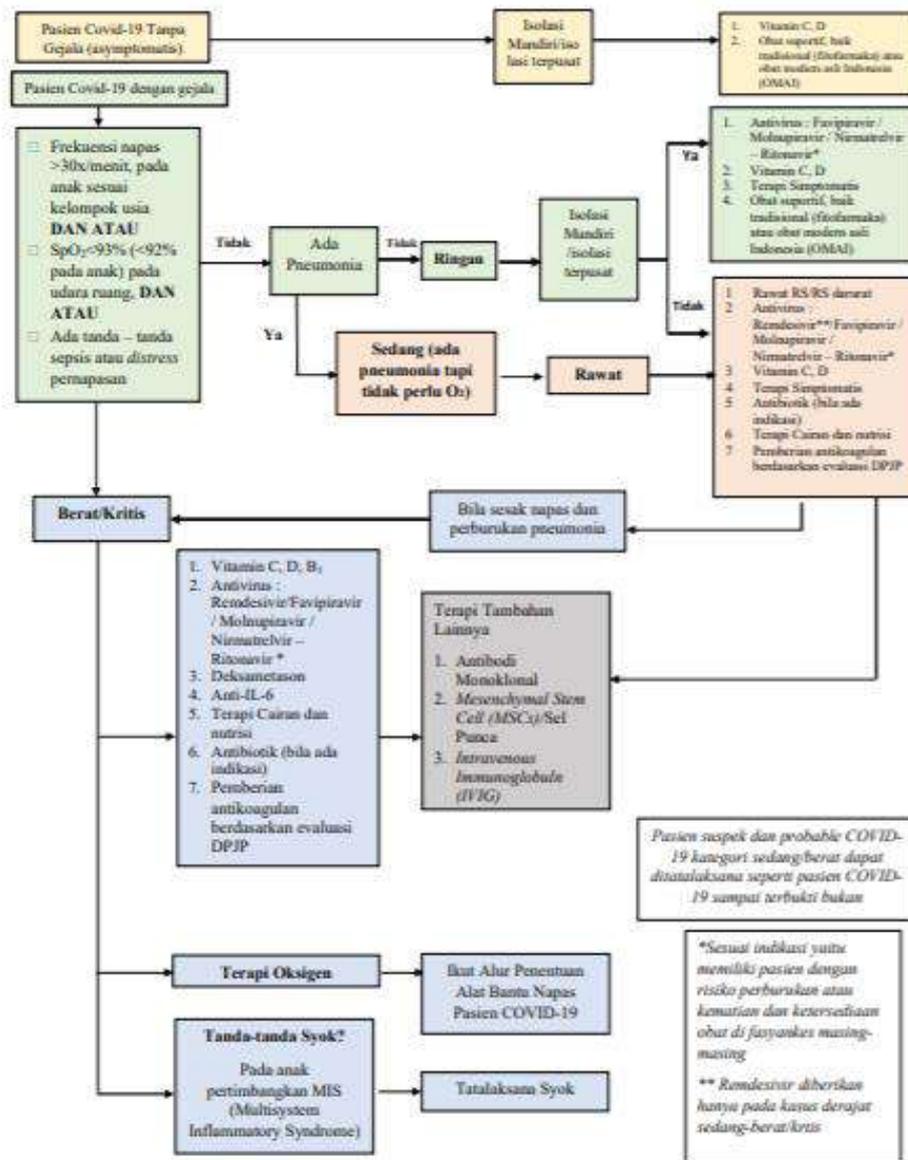
#### c. Farmakologis

- Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan
- Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena
- Vitamin D  
Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotic disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah harus dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan.
- Antivirus :  
Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Apabila Remdesivir tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing, dengan pilihan sebagai berikut :
  - Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5), ATAU

- Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU
- Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari.

Saat ini terdapat dua obat antivirus yang baru sebagai pilihan sesuai indikasi dan ketersediaan yaitu molnupiravir dan Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid). Kedua obat ini sudah dipakai sebagai obat antivirus untuk Covid-19 di berbagai negara

- Deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator.
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada
- Apabila terjadi syok, lakukan tatalaksana syok sesuai pedoman tatalaksana syok yang ada
- Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi
- Terapi tambahan diberikan sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan di fasilitas pelayanan kesehatan masing-masing apabila terapi standar tidak memberikan respons perbaikan. Pemberian dengan pertimbangan hati-hati dan melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit. Contohnya anti-IL 6 (tocilizumab), plasma konvalesen, IVIG atau Mesenchymal Stem Cell (MSCs) / Sel Punca, terapi plasma exchange (TPE) dan lain-lain.(Erlina Burhan, 2022)



Gambar 2 : Algoritma penanganan Covid 19 (Erlina Burhan, 2022)

Klasifikasi (WHO)	Pemeriksaan	Antiviral	Anti-inflamasi	Anti-koagulan	Vitamin dan suplemen
Ringan	DPL, Swab PCR	Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelevir /Ritonavir			Vitamin C Vitamin D
Sedang	DPL, PCR, AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, k/p NT proBNP, XRay Thorax (k/p CT scan)	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelevir / Ritonavir		UFH atau Enoksaparin Atau Fondaparinux Atau Rivaroksaban	Vitamin C Vitamin D
Berat-Kritis	DPL, PCR, seri AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, APTT, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, k/p NT proBNP, k/p CK-CKMB, CT scan	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelevir / Ritonavir	Tocilizumab Kortikosteroid	UFH atau Enoksaparin Atau Fondaparinux	Vitamin C Vitamin D Vitamin B1

Tabel 1 : Pilihan terapi dan rencana pemeriksaan untuk pasien terkonfirmasi (Erlina Burhan, 2022)

### 2.1.6. Pencegahan

Tindakan pencegahan di lakukan guna menghindari infeksi atau penyebaran lebih lanjut. Pencegahan utama adalah membatasi mobilitas orang yang berisiko hingga masa inkubasi. Pencegahan lain adalah meningkatkan daya tahan tubuh melalui asupan makanan sehat, memperbanyak cuci tangan, menggunakan masker bila berada di daerah berisiko atau padat, melakukan olah raga, istirahat cukup serta makan makanan yang dimasak hingga matang. Vaksinasi untuk pencegahan primer tetap di butuhkan. Pencegahan sekunder adalah segera menghentikan proses pertumbuhan virus, sehingga pasien tidak lagi menjadi sumber infeksi. Upaya pencegahan yang penting termasuk berhenti merokok untuk mencegah kelainan parenkim paru. Untuk populasi umum, di larang untuk bepergian ke area epidemi COVID-19 maupun kontak dan menghindari keramaian. Bagi yang

punya sejarah perjalanan dari daerah epidemi dalam 14 hari terakhir, pemantauan dan pengawasan suhu tubuh selama 14 hari harus dilakukan. Untuk tenaga kesehatan, alat pelindung diri harus dipakai dan dilepas dengan benar saat merawat pasien suspek atau terkonfirmasi covid. Pencegahan pada nakes juga harus dilakukan dengan cara memperhatikan penempatan pasien di ruang rawat atau ruang intensif isolasi. (Rendra;, 2020)

Prosedur perlindungan yang ketat harus dilakukan untuk tindakan medis berisiko tinggi (seperti endoskopi, ambu bagging, dan intubasi endotrakeal).. Pada kasus terkonfirmasi positif covid, pasien harus diisolasi (lebih baik di isolasi di ruang dengan tekanan negatif atau sebagai alternatif, satu ruangan dengan ventilasi yang baik). Dalam keadaan gejala teratasi selama 24 jam dan dua kali hasil swab negatif berturut-turut, isolasi bisa dilepaskan. (Wu, Chen and Chan, 2020)

Perawatan yang efektif melawan virus korona termasuk uap dan panas. Virus rentan terhadap banyak bahan aktif (AI), seperti natrium hipoklorit (0,1% -0,5%), 70% etil alkohol, povidone-iodine (1% yodium), chloroxlenol (0,24%), 50% isopropanol, 0,05% benzalkonium klorida, sabun kresol 1%, atau hidrogen peroksida (0,5% -7,0%), tumpahan darah atau cairan tubuh pasien bisa dibersihkan dengan pengenceran 1:10 selama 10 menit. (Wu, Chen and Chan, 2020)

Pencegahan lain yang dapat dilakukan adalah dengan vaksinasi. Vaksinasi merupakan salah satu cara paling efektif dalam mencegah penyakit akibat infeksi virus seperti COVID-19. Vaksinasi bertujuan menurunkan jumlah kesakitan & kematian, mencapai kekebalan kelompok (herd immunity), melindungi dan memperkuat sistem kesehatan secara menyeluruh, serta menjaga produktivitas dan meminimalisasi dampak sosial dan ekonomi dari COVID19. Untuk mencapai kekebalan kelompok, Indonesia perlu merencanakan vaksinasi terhadap 181.554.465 penduduk. Saat ini sudah ada 7 vaksin yang telah melewati uji klinis dan disebarluaskan ke masyarakat di antaranya vaksin produksi Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca/Oxford, Sinovac Biotech, Gamaleya, CanSino Biologics, dan Sinopharm, dan Zinivax. Sudah ratusan juta manusia di seluruh dunia telah

mendapatkan vaksin COVID-19. Vaksin yang saat ini ada di Indonesia adalah Sinovac, Pfiser, AstraZeneca, Moderna, Sinopharm dan lainnya. Platform-platform lain diharapkan segera tersedia di Indonesia.(Erlina Burhan, 2022)

## **2.2. VITAMIN D**

Vitamin D adalah regulator utama homeostasis kalsium dalam tubuh dan sangat penting untuk mineralisasi tulang yang normal untuk mencegah rakhitis pada anak-anak dan osteomalacia pada orang dewasa. Hormon aktif  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ( $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ), juga disebut kalsitriol, dihasilkan oleh hidroksilasi sekuensial vitamin D di hati (25-hidroksilasi) dan ginjal ( $1\alpha$ -hidroksilasi).  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  bekerja melalui reseptor vitamin D (VDR), berfungsi oleh mekanisme genomik yang mirip dengan hormon steroid klasik untuk mengatur transkripsi gen target. Dulu diketahui  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  adalah untuk meningkatkan penyerapan kalsium dan fosfat dari usus untuk mempertahankan konsentrasi mineral normal dalam sirkulasi dan memberikan jumlah mineral yang memadai guna pembentukan tulang untuk memungkinkan mineralisasi tulang berjalan normal. Namun, sejak awal 1990-an, semakin jelas bahwa vitamin D memiliki banyak fungsi ekstraskeletal tambahan yang melibatkan hormon dalam beragam fungsi yang tidak terkait dengan tulang atau metabolisme mineral. Saat ini diketahui bahwa  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  memodulasi aktivitas dari ratusan, gen yang merupakan dasar dari setiap jaringan di tubuh sehingga menjadikannya regulator yang penting dari banyak proses penting dalam tubuh. (Feldman, Krishnan and Swami, 2013)

Secara kimiawi vitamin D tergolong sterol, larut dalam lemak dan membutuhkan asupan lemak untuk menyerap vitamin dari sumber makanan atau suplemen di saluran pencernaan. Vitamin D<sub>2</sub> berasal dari tumbuhan dan dapat menggantikan vitamin D<sub>3</sub> dalam tubuh manusia. Keseimbangan kalsium diatur oleh interaksi tiga hormon, vitamin D, parathormon (PTH) dan kalsitonin. (Thompson, 2007)

### **2.2.1. Fungsi Vitamin D**

Dianggap sebagai hormon, vitamin D bertanggung jawab terutama untuk mengatur penyerapan dan penggunaan kalsium dan fosfor serta memfasilitasi

pembentukan tulang, tulang rawan, dan gigi normal. Fungsi penting lainnya dari vitamin D termasuk menjaga konduksi saraf normal dan kontraksi otot, terutama otot jantung. Vitamin D mengatur suplai kalsium dalam darah dan berperan dalam pemanfaatan magnesium. Beberapa peneliti berteori bahwa vitamin D dapat membantu dalam pencegahan atau pengobatan kanker dan membantu dalam mengatur sistem kekebalan.(Thompson, 2007)

Vitamin D tidak hanya berfungsi sebagai pengatur utama homeostasis kalsium dan tulang, tetapi juga sebuah faktor modulator hormonal yang memodulasi sekitar 3% dari genom manusia. (Verdoia and De Luca, 2020) Beberapa penelitian terbaru menyatakan fungsi Vitamin D mengurangi risiko infeksi mikroba dengan merangsang imunitas seluler bawaan, melalui induksi peptida antimikroba, seperti cathelicidins, IL-37 dan defensins, juga menghambat badai sitokin, mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti IFN $\gamma$  dan TNF $\alpha$  serta memodulasi respon imun adaptif, menekan respon Th1 dan menghasilkan produksi sitokin oleh sel Th2.(Carpagnano *et al.*, 2020)

### **2.2.2. Metabolisme Vitamin D**

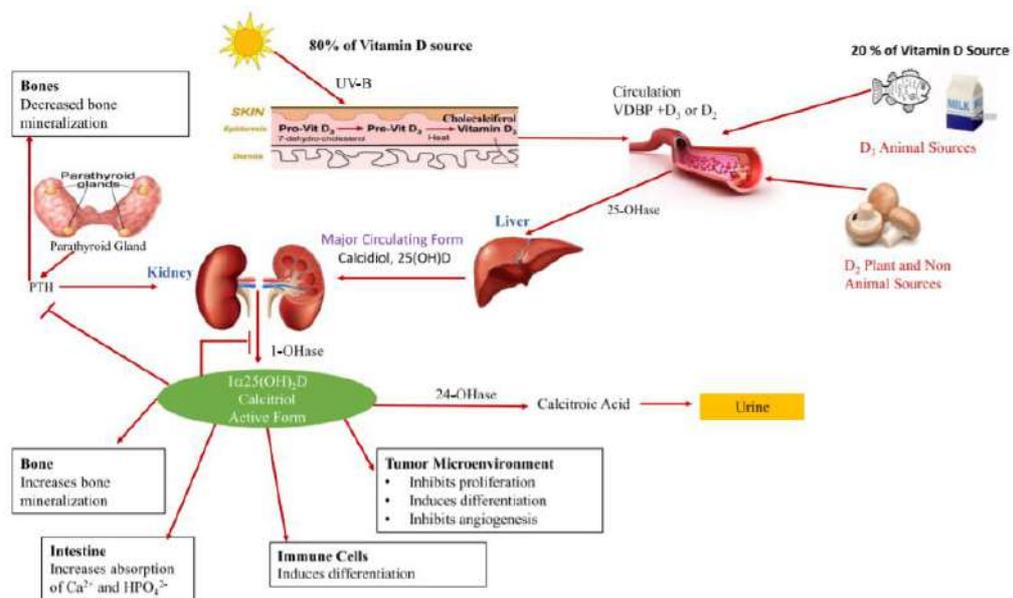
Vitamin D disintesis di kulit menggunakan sinar matahari. Vitamin D juga bisa didapat dari makanan- makanan alami yang mengandung vitamin D tanpa fortifikasi dalam jumlah yang terbatas. Vitamin D larut dalam lemak dan diperoleh dari makanan atau suplemen, penyerapannya melalui sistem limfatik di usus halus bagian proksimal.

Reseptor vitamin D (VDR), merupakan faktor inti yang diekspresikan di sebagian besar organ dan jaringan dan mengatur transkripsi gen. Sekitar 85-90% vitamin D yang bersirkulasi dan metabolitnya terkait dengan protein pengikat vitamin D (VDBP), 10–15% terkait dengan albumin.

Produksi steroid kulit membutuhkan dua langkah metabolisme untuk menjadi hormon yang aktif secara biologis. Langkah pertama terjadi di hati dan terdiri dari hidroksilasi vitamin pada karbon-25 oleh sitokrom P450 (CYP2R1) menjadi 25-OHD, merupakan bentuk yang mewakili kadar vitamin D. Langkah kedua melibatkan hidroksilasi yang terjadi terutama di ginjal melalui 1- $\alpha$ -

hidroksilase, terletak di sel-sel tubulus proksimal dan diatur oleh hormon paratiroid. Pada level ini, 25-OHD diubah menjadi 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sub>2</sub>)

Kadar 25 (OH) D diperiksa untuk menentukan status vitamin D individu. Penyakit yang mengganggu proses tersebut atau yang mengganggu mukosa usus halus dapat menyebabkan sindrom malabsorpsi dan mengganggu penyerapan vitamin D. Termasuk fibrosis kistik, pankreatitis kronis dengan insufisiensi pankreas, obstruksi bilier, sariawan (gluten enteropathy), IBD yang melibatkan usus halus, sindrom usus pendek, dan operasi gastrointestinal. Menilai status vitamin D untuk mengenali gejala klinis kekurangan vitamin D penting pada pasien dengan ini atau terkait dengan kondisi malabsorpsi. Situasi umum lainnya yang menyebabkan kekurangan vitamin D adalah obesitas.(Feldman, Krishnan and Swami, 2013)



Gambar 3 : Metabolisme Vitamin D (Daley *et al.*, 2019)

Konsentrasi vitamin D serum bisa diukur 12 jam setelah dosis oral 50.000 IU vitamin D; nilai  $\geq 50$  ng / mL adalah indikasi absorpsi normal vitamin D, sedangkan malabsorpsi diindikasikan jika nilainya  $\leq 10$  ng / mL.

### 2.2.3. Defisiensi Vitamin D

Vitamin D (25-hydroxycholecalciferol (25- (OH) D)) adalah secosteroid yang terutama diproduksi oleh tubuh manusia di kulit, melalui paparan sinar matahari, dan 20-30% diperoleh dari makanan. Kekurangan vitamin D adalah gangguan pandemi yang mempengaruhi lebih dari 1 miliar subjek di seluruh dunia dan menunjukkan implikasi spektrum yang luas pada gangguan kardiovaskular dan inflamasi. (Verdoia and De Luca, 2020)

Penurunan sintesis vitamin D pada kulit dan ginjal seiring dengan berjalannya usia, asupan vitamin D yang tidak mencukupi, kurang cukup aktivitas metabolik dan paparan sinar matahari yang terbatas merupakan hal-hal yang dapat meningkatkan risiko kekurangan vitamin D. Jadi, orang tua punya prevalensi defisiensi vitamin D 30% -90%. Kekurangan vitamin D dilaporkan terkait dengan kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, infeksi dan penyakit autoimun, osteomalasia, osteoporosis, nyeri pada anggota gerak, jatuh, patah tulang, dan peningkatan risiko secara umum (Okan, Okan and Zincir, 2020)

Pada tahun 2010, *Institute of Medicine* (IOM) mendefinisikan kadar vitamin D sebagai 25(OH)D yang kurang dari 12 ng/mL sebagai defisiensi dan kadar vitamin D sebagai 25(OH)D kurang dari 20 ng / mL sebagai insufisiensi. Pada tahun 2011, *The Endocrine Society* mendefinisikan vitamin D sebagai 25(OH)D di bawah ini 20 ng / mL (<50 nmol / l) sebagai defisiensi dan kadar vitamin D sebagai 25(OH)D dari 21–29 ng / mL (50 -75 nmol / l) sebagai insufisiensi dan suffisiensi (cukup) bila nilai  $\geq 30$  ng / ml (> 75 nmol / l) . Kadar vitamin D yang direkomendasikan oleh para ilmuwan dan dokter yang konsen terhadap vitamin D adalah 40–60 ng / mL yang sejalan dengan yang telah di rekomendasikan oleh Endocrine Society sebagai kadar vitamin D yang tepat untuk kesehatan - yaitu, 25 (OH) D dari 40-60 ng / mL. (Hoel *et al.*, 2016)

*American Academy of Pediatrics* (AAP) mengadopsi pedoman IOM. AAP dan IOM menyarankan bahwa individu cukup jika 25 (OH) D level > 20 ng / ml (> 50 nmol / l). Cystic Fibrosis Foundation (CFF) saat ini mengikuti kriteria dari Endocrine's Society untuk mendiagnosis defisiensi vitamin D. Pada tahun 2012, CFF mengeluarkan rekomendasi untuk pengelolaan vitamin D. Mereka

merekomendasikan penggunaan 25-hidroksi vitamin D untuk mengukur status vitamin D. Individu dengan 25 (OH) D <20 ng / ml (<50 nmol / l) dianggap defisiensi, dan kadar > 30 ng / ml (> 75 nmol / l) sudah cukup (sufisiensi). Kadar sasaran 25 (OH) D adalah 30-50 ng / ml (75-125 nmol / l) dan kadarnya tidak boleh melebihi 100 mg / ml (250 nmol / l) (Daley *et al.*, 2019) Namun, defisiensi berat (<10ng / ml) sering terjadi, terutama pada kasus pasien berisiko tinggi, meskipun level minimum untuk mempertahankan homeostasis tubuh masih diperdebatkan. Penuaan pada populasi, gaya hidup, obesitas, penyakit kronis seperti gagal ginjal dan juga polusi telah meningkatkan prevalensi kekurangan vitamin D menjadi proporsi pandemik, yang sekarang mempengaruhi lebih dari 1 miliar orang di seluruh dunia, dengan puncaknya lebih dari 50% kekurangan orang sehat mengalami kekurangan vitamin D di negara tertentu. Di Italia, beberapa penelitian tentang status vitamin D telah dilakukan selama 20 tahun terakhir. Isaia dkk. melaporkan kadar 25 (OH) D <12ng / ml (30nmol / l) pada 76% wanita Italia, yang berusia di atas 70 tahun. Penelitian yang dilakukan InChianti, mengumpulkan informasi tentang diet, paparan sinar matahari, kecacatan, fungsi ginjal, kadar 25 (OH) D dan PTH, mengungkapkan nilai vitamin D serum, rata-rata, lebih tinggi dari 20ng / ml pada orang dewasa sehat, tetapi secara signifikan berkurang pada pria di atas 60 tahun dan wanita > 50 tahun. (Verdoia and De Luca, 2020)

Defisiensi vitamin D jarang terjadi di Amerika Serikat dan negara maju lainnya. Gangguan usus yang mengganggu penyerapan makanan biasanya hanya dikaitkan dengan defisiensi vitamin D jika individu kekurangan paparan sinar matahari yang cukup atau memiliki gangguan metabolisme yang jarang terjadi. Kekurangan vitamin D menyebabkan hipokalsemia dan hipofosfatemia, atau penurunan kadar kalsium dan fosfor dalam darah. Kekurangan tersebut pada gilirannya menyebabkan rangsangan pada kelenjar paratiroid. Hormon yang disekresikan oleh kelenjar menarik kalsium keluar dari tulang untuk mengembalikan kalsium dalam darah ke tingkat yang memadai. Proses ini menyebabkan rakhitis pada bayi dan anak-anak serta osteomalasia pada orang

dewasa. Obat-obatan seperti obat antikonvulsan fenitoin (Dilantin) dapat mengganggu efektivitas vitamin D.(Thompson, 2007)

Tabel 2 : Mekanisme dan akibat defisiensi vitamin D (Varsavsky *et al.*, 2017)

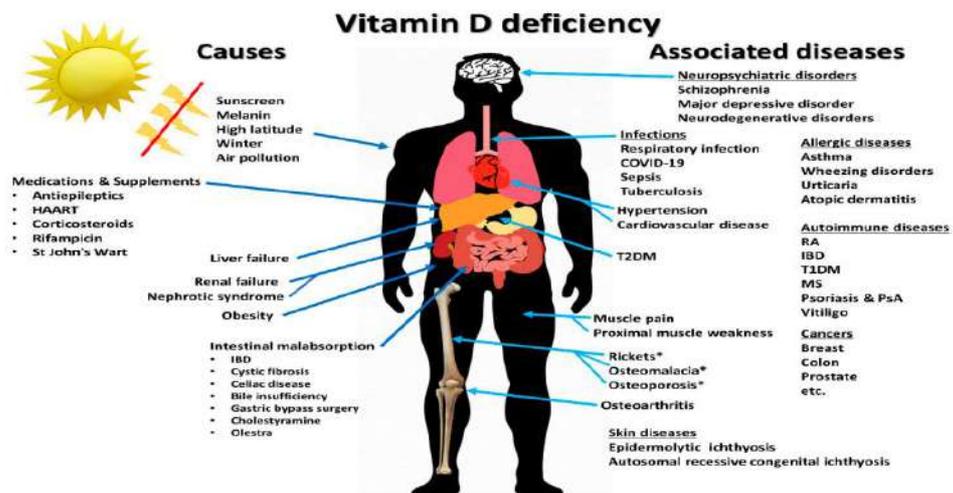
Pathogenic mechanism and causes of vitamin D deficiency.
<p>Extrinsic</p> <p>Inadequate intake</p> <p>Low sunlight exposure</p> <p>Use of creams with ultraviolet radiation filter (protection factor &gt; 8)</p> <p>Skin hyperpigmentation</p>
<p>Intrinsic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Advanced age (decreased skin synthesis of vitamin D)</li> <li>• Malabsorption: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrectomy (total, partial, gastric bypass)</li> <li>Intestinal diseases (e.g. celiac disease, Crohn disease)</li> <li>Primary biliary cirrhosis</li> <li>Pancreatic insufficiency (e.g. cystic fibrosis)</li> <li>Treatment with cholestyramine</li> <li>Chronic colostasis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased vitamin D catabolism: <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticonvulsants</li> <li>Antiretrovirals for HIV</li> <li>Tuberculostatics</li> <li>Hyperparathyroidism</li> <li>Paget's disease of bone</li> <li>Chronic granulomatous disease</li> <li>Some lymphomas</li> <li>Obesity (decreased vitamin D bioavailability)</li> <li>Deficient 25-hydroxylation in the liver</li> <li>Severe chronic liver disease/hepatic cirrhosis</li> <li>Deficient 1<math>\alpha</math>-hydroxylation in the kidney</li> <li>Chronic kidney failure</li> <li>Vitamin D-dependent rickets type I</li> <li>Hypoparathyroidism</li> <li>Pseudohypoparathyroidism</li> <li>Renal loss of 25-hydroxyvitamin D</li> <li>Nephrotic syndrome</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Abnormalities in 1,25-OH-vitamin D receptor  
Vitamin D-dependent rickets type II

**2.2.4. Akibat Kekurangan Vitamin D**

*Rachitis* disebabkan oleh paparan sinar matahari yang tidak memadai atau kurangnya diet vitamin D dan terjadi pada masa kanak-kanak . Hal ini ditandai dengan tulang yang cacat dan lemah karena deposisi kalsium dan fosfor yang buruk. Mineralisasi tulang dan bahan tulang rawan yang rusak di lempeng pertumbuhan epifisis menjadi jelas saat anak tumbuh. Tulang penahan beban melengkung, kepala menjadi cacat, pergelangan tangan dan pergelangan kaki membesar dan tulang dada membungkuk menyerupai dada burung merpati. Tingkat keparahan bervariasi sesuai dengan tingkat kekurangan vitamin D.

*Osteomalasia* terjadi setelah pelat pertumbuhan epifisis bergabung, sehingga disebut "rachitis dewasa". Nyeri kronis dan kelemahan otot menambah gejala gangguan ini. *Osteomalasia* paling sering terjadi pada wanita yang pernah mengalami kehamilan ganda disertai kekurangan vitamin D atau kalsium. Penuaan mengurangi kemampuan tubuh untuk memproduksi vitamin D. Gangguan pendengaran mungkin terkait dengan malformasi tulang di telinga tengah atau perubahan yang terjadi pada tulang ini pada orang tua. Lansia cacat juga lebih cenderung kurang mendapat paparan sinar matahari atau kurangnya asupan nutrisi yang dibutuhkan dari makanan.(Thompson, 2007)



Gambar 4 : Defisiensi Vitamin D (Charoenngam and Holick, 2020)

### 2.2.5. Dosis Vitamin D

Tujuan terapi dengan vitamin D adalah mencapai kadar vitamin D yang normal dan status vitamin D yang cukup, sekitar  $> 75 \text{ nmol / L}$ . Sebelum memulai terapi, level plasma harus diketahui. Hal ini untuk menentukan dosis dan terapi awal yang akan di lakukan. Analisis harus dilakukan terutama pada kelompok berisiko agar dapat memberi hasil adekuat, terutama pada kasus akut. Rekomendasi untuk suplemen dengan dosis harian yang direkomendasikan adalah 800IU, dapat di berikan pada orang yang sehat dan tidak termasuk dalam kelompok. Status vitamin D adalah dasar pengobatan dengan vitamin D terutama pada kelompok risiko yang statusnya buruk melihat jumlah 25 (OH) D yang beredar di dalam darah yang kurang serta kurangnya metabolit aktif 1,25 (OH) 2D menjadi indikator yang lebih baik untuk defisiensi dimana nilai ambang batas telah ditetapkan. (Biesalski, 2020)

Dosis vitamin D biasanya dinyatakan sebagai Unit Internasional (IU) dari cholecalciferol, dengan 400 IU menjadi setara dengan 10 mcg dari vitamin. 5-7,5 mcg (200 - 300 IU) harus diberikan hanya kepada bayi yang sedang makan unfortified formula. Sepuluh mcg (400 IU) yang dianjurkan selama kehamilan dan menyusui diet vitamin D atau paparan sinar matahari tidak memadai. jumlah ini umumnya disarankan juga bagi usia lanjut . Ketika defisiensi Vitamin D di tangani dengan pemberian suplemen, maka dosis harus dikurangi sesuai rekomendasi Dietary Allowance (RDA) segera saat gejala membaik dan sebelum penyembuhan tulang komplit , karena efek dari pemberian vitamin D untuk periode yang lama dapat mengakibatkan peningkatan kadar kalsium dan kerusakan ginjal. Jika dosis yang lebih besar dari 10 mcg per hari dari vitamin D diberikan untuk periode yang diperpanjang , level kalsium darah dan urine 24 jam harus sering dipantau. Vitamin D supplements yang tersedia di 400 - 1.000 IU dosis berlebihan yang diperdebatkan adalah dan 25.000 dan 50.000 IU. (Thompson, 2007)

Tabel 3 : Kebutuhan Vitamin D (Varsavsky *et al.*, 2017)

Age group	Estimated mean requirements	Recommended dietary provision (IU/day)	Tolerable upper intake level (IU/day)
-----------	-----------------------------	--	---------------------------------------

	(IU/day		
0---6 months	400	400	1.000
6---12 months	400	400	1.500
1---3 years	400	600	2.500
4---8 years	400	600	3.000
9---70 years	400	600	4.000
>70 years	400	600	4.000

### 2.2.6. Tosisitas Vitamin D

Vitamin D juga memiliki efek toksik, terutama pada bayi dan anak-anak yang memiliki gejala hiperkalsemia pada bayi yang sensitif mungkin memiliki kadar kalsium tinggi sedikitnya 10 mcg atau 400 IU setiap hari. Pemberian vitamin D yang berkepanjangan di atas 25 mcg (1.000 IU) per hari pada bayi dapat mengakibatkan keterbelakangan mental, pertumbuhan fisik yang terhambat, wajah peri (menyerupai dengan peri), ginjal gagal dan kematian. Anak-anak besar dan dewasa mungkin timbul kelemahan fisik, hilangnya dari nafsu makan, muntah, diare, haus berlebihan dan buang air kecil berlebihan merupakan perubahan terkait dengan peningkatan kadar kalsium darah akibat pemberian vitamin D melebihi dosis 1,25 mg atau 50.000 IU setiap hari. Penggunaan berkepanjangan dari dosis tinggi dapat juga mengakibatkan gagal ginjal dan kematian. Jika tanpa kerusakan ginjal, hypervitaminosis D biasanya reversibel dengan penghentian dari vitamin D. (Thompson, 2007), (Varsavsky *et al.*, 2017)

Toksisitas dapat terjadi jika dosis suplemen vitamin D > 50.000 IU per hari via oral atau kadar 25 (OH) D melebihi 150 ng / ml. (Thompson, 2007)

### 2.2.7. Makanan Sumber Vitamin D

Ada empat makanan sumber vitamin D : (1) sumber makanan alami, (2) makanan yang telah mengalami modifikasi pascapanen, disebut sebagai "bioaddition" untuk meningkatkan kandungan vitamin D, (3) makanan yang diperkaya dengan sumber kimiawi vitamin D, biasanya di bawah peraturan pemerintah, (4) suplemen yang mengandung sumber terkonsentrasi dari bentuk

kimia vitamin D, dan di beberapa negara, dalam bentuk metabolit vitamin D seperti seperti kalsidiol (25 (OH) D) dan kalsitriol (1,25 (OH) 2D3) tersedia untuk di beli.

### Sumber Alami

Beberapa makanan kecuali ikan dan makanan laut memiliki kadar yang dapat memenuhi atau melebihi rekomendasi konsumsi vitamin D. Sumber makanan alami, terutama adalah makanan hewani — makanan laut, daging, telur — yang menyediakan vitamin D3 dimana kadar vitamin D3 dalam makanan-makanan ini sangat bervariasi. Jamur, jika tumbuh secara alami di luar ruangan atau dibiarkan mengering di bawah sinar matahari, memiliki vitamin D2 dalam jumlah yang sangat baik. Juga vitamin D3 yang ditemukan di daun beberapa tanaman seperti daun tomat dan daun lada tetapi tidak dikenal sebagai makanan untuk konsumsi manusia. Lemak mamalia laut dapat menyediakan vitamin D, sehingga negara-negara utara yang mengkonsumsi mamalia laut, dapat tercukupi kebutuhan vitamin D, meskipun sebagian besar kekurangan sinar matahari yang lama.(Whiting and Calvo, 2017)

Tabel 4 : Sumber makanan alami vitamin D(Whiting and Calvo, 2017)

Food (Serving Size)	Vitamin D <sub>3</sub> (IU/Serving)	Notes
<b>SEA MAMMALS</b>		
Hooded seal blubber (100 g)	640	Meat levels much lower
Harp seal blubber (100 g)	116	Meat levels much lower
<b>FISH</b>		
Halibut, Greenland, raw (100 g)	1096	
Autumn mackerel (100 g)	500	Autumn fish have more fat
Sockeye salmon (100 g)	668	
Salmon, canned (85 g)	396–649	Varies with type of salmon
Farmed Atlantic salmon (100 g)	240	Farmed fish consume more plant protein-based foods
<b>MEAT/GAME</b>		
Caribou (100 g)	11	
Pork (bacon) (100 g)	48	Would be slightly more if 25(OH)D levels were also considered
<b>MUSHROOMS</b>		
Mushrooms, maitake, raw (70 g, ~1 cup)	788	Vitamin D <sub>2</sub>
Sun dried shiitake mushrooms (36 g, ~¼ cup cooked)	110	Vitamin D <sub>2</sub>
<b>OTHER FOODS</b>		
Egg (1 whole)	40 (29–103 <sup>a</sup> ) [88–106 <sup>a</sup> when adjusted for 25(OH)D]	Regular feed
Lard (13 g)	13 IU	
Butter (10 g)	80	

Menggunakan nilai RDA Amerika Serikat / Kanada 600IU, seseorang dapat memenuhi 600 IU (15 $\mu$ g) dengan mengonsumsi satu atau dua porsi sehari dari banyak makanan ini; Namun, hanya sedikit dari 7,4 miliar orang di dunia yang makan dengan pola makan seperti ini.(Whiting and Calvo, 2017)

Vitamin D secara alami tidak melimpah di banyak makanan tetapi dapat ditemukan pada ikan berlemak seperti tuna dan mackerel, kuning telur, jamur dan beberapa makanan yang diperkaya seperti susu dan sereal. Kolekalsiferol adalah sumber utama vitamin D untuk hewan, sedangkan ergocalciferol ditemukan dalam jamur dan ragi. Dalam upaya mengatasi masalah kesehatan masyarakat berupa kekurangan vitamin D, telah banyak makanan yang diperkaya dengan kedua bentuk vitamin D ini.(Daley *et al.*, 2019)

Hanya ada sedikit sumber makanan vitamin D (minyak hati ikan kod, lemak ikan) yang dapat memenuhi kebutuhan harian yang direkomendasikan (15-20  $\mu$ g /hari untuk orang dewasa). Untuk mencapai jumlah tersebut selain ketersediaan sumber makanan, sintesis vitamin D di kulit, yang berkontribusi hingga 80% dalam kesehatan manusia hingga usia 65. Untuk tumbuhan, pada jamur di temukan vitamin D, khususnya jamur liar, yang tumbuh di bawah sinar matahari. Jamur kering dapat mengandung antara 7 - 25  $\mu$ g / 100 g vitamin D<sub>2</sub> yang merupakan sumber penting yang baik sebanding dengan vitamin D<sub>3</sub>. Status Vitamin D juga dapat ditingkatkan secara signifikan dengan makanan yang diperkaya, seperti yang ditunjukkan disebuah meta-analisis. (Biesalski, 2020)

#### Bioaddition

Karena sumber vitamin D alami sedikit, upaya telah dilakukan untuk meningkatkan pilihan makanan yang mengandung vitamin D. Berbagai cara penambahan vitamin D ke dalam makanan pun dilakukan tanpa menambahkan secara kimiawi baik cholecalciferol atau ergocalciferol. UV Paparan cahaya matahari pasca panen pada jamur menghasilkan peningkatan vitamin D.

Menambahkan vitamin D atau senyawa metabolitnya selama produksi makanan sudah di perbolehkan secara sah dan kemudian membuat makanan baru atau pakan untuk hewan ternak tersebut di kenal sebagai bioaddition.(Whiting and Calvo, 2017)

Tabel 4 : Sumber makanan bioaddition vitamin D(Whiting and Calvo, 2017)

Food	Country	Mechanism of Vitamin D Addition	Vitamin D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> or 25(OH)D Content/Serving
White button mushrooms	The United States <sup>a</sup>	Postharvest	400 IU D <sub>2</sub> per serving
Portobello mushrooms	Australia <sup>b</sup>	Ultraviolet B (UVB) exposure	20 IU D <sub>2</sub> per serving
Mushroom soup	Canada <sup>c</sup>	Soup made UVB-exposed mushrooms	
Bread and bakery products	The United States <sup>d</sup> European Union (EU) <sup>e</sup>	Use of UVB-irradiated yeast as leavening agent	200–400 IU D <sub>2</sub> per 100 g finished product
Yogurt	Canada <sup>f</sup>	Use of fortified milk	D <sub>3</sub> content varies
Eggs	Ireland <sup>g</sup> Australia <sup>h</sup> EU <sup>i</sup>	Use of vitamin D <sub>3</sub> and/or 25(OH)D <sub>3</sub> -enriched animal feed or drinking water	Varies with vitamin D source up to 280 IU/egg
Animal meats Beef, pork, others	The United States <sup>j</sup>	Use of 25(OH)D <sub>3</sub> -enriched feed	25(OH)D <sub>3</sub> varies with species and duration of feeding
Whole and skim milk	EU <sup>k</sup>	UVB-irradiation of natural 7-hydroxycholecalciferol in cow's milk	20–140 IU/100 g

### Makanan Yang Di Perkaya

Banyak negara telah menanggapi kekurangan vitamin warganya melalui makanan yang mengandung vitamin D melalui fortifikasi, di mana bahan kimia cholecalciferol atau ergocalciferol ditambahkan langsung ke makanan, sering kali pada akhir atau menjelang akhir pemrosesan.

Tabel 6 : Sumber makanan pilihan yang di perkaya dengan vitamin D (Whiting and Calvo, 2017)

RECOMMENDATIONS FOR VITAMIN D STATUS			97
TABLE 62.6 Selected Fortified Food Sources of Vitamin D Worldwide			
Food (Serving)	Country	Source of Vitamin D	Vitamin D <sub>3</sub> (IU/Serving)
<b>DAIRY</b>			
Fluid cow's milk (250 mL or 1 cup)	Canada, the United States, Finland	Mandatory fortification <sup>a</sup>	100
Fluid cow's milk (250 mL or 1 cup)	Australia	Fortification of selected brands	50
Yogurt (170 g)	The United States	Fortification of selected brands	60–200
Yogurt (100 g)	Canada	Use of fortified milk is permitted; selected brands	40
Cheese slice (16 g)	The United States	Fortification of selected brands	60
<b>NONDAIRY BEVERAGES</b>			
Orange juice with added calcium and vitamin D (125 mL or 1/2 cup)	Canada, the United States	Fortification of selected brands	50
Plant-based milks such as soy or almond (250 mL or 1 cup)	Canada, the United States	Fortification of selected brands	60–120 (vitamin D <sub>2</sub> )
<b>SPREADS</b>			
Margarine (10 g)	The United States	Fortification of selected brands	30–200
Margarine (10 g)	Canada	Mandatory fortification	60
Margarine (10 g)	Finland	Mandatory fortification	80
Margarine (10 g)	Australia	Mandatory fortification	22
<b>GRAIN PRODUCTS</b>			
Bread (100 g)	The United States	Fortification of selected brands	90
Bread (100 g)	Jordan	Mandatory fortification of wheat flour	58
Cereals, ready-to-eat (1/2 to 3/4 cup)	The United States	Fortification of selected brands	40–100
Cereals, ready-to-eat (1/2 to 3/4 cup)	Canada	Fortification of selected brands	40
Cereals, ready-to-eat (1/2 to 3/4 cup)	Australia	Fortification of selected brands	200

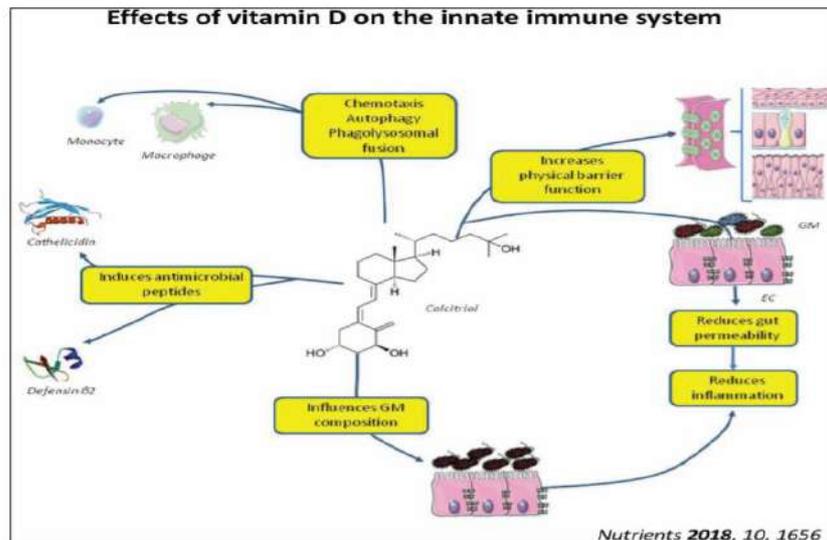
Susu sapi pada awalnya merupakan makanan yang dipilih sebagai upaya fortifikasi karena upaya awal ditujukan kepada anak-anak di Eropa dan Amerika Utara untuk pencegahan rakhitis. Saat ini makanan olahan susu lainnya telah diperkaya dengan vitamin D seperti keju dan yogurt. Minuman nondairy di beberapa negara diperkaya untuk memberikan alternatif pengganti susu, misalnya jus jeruk dan susu berbahan dasar kedelai. Selai adalah lemak nabati pengganti mentega karena mentega dari sapi yang dibesarkan di luar memiliki jumlah vitamin D. (Whiting and Calvo, 2017)

#### Suplemen Vitamin D

Suplemen vitamin D awal adalah minyak hati ikan, dan bahkan sampai hari ini, merupakan pilihan sumber vitamin A dan D. Masalah dengan minyak hati ikan adalah vitamin D nya yang terlalu tinggi, beberapa produk hanya 200IU, di Amerika Serikat dan juga negara-negara lain di dunia, suplemen mineral multivitamin mengandung vitamin D; umumnya produk berada dalam kisaran 400–1000IU per tablet. Untuk di Amerika Serikat, suplemen vitamin D tersedia sebagai obat bebas dalam dosis 400, 1000, 2000, dan 5000IU. Dosis tertinggi itu, 5000IU. ULs berkisar antara 1000IU pada bayi dan 4000IU untuk dewasa. Produk yang hanya tersedia dengan resep adalah vitamin D dosis tinggi, yang di Amerika Serikat adalah 50.000IU. Penjualan suplemen yang dijual bebas dalam jumlah yang melebihi 1000IU tidak diizinkan. (Whiting and Calvo, 2017)

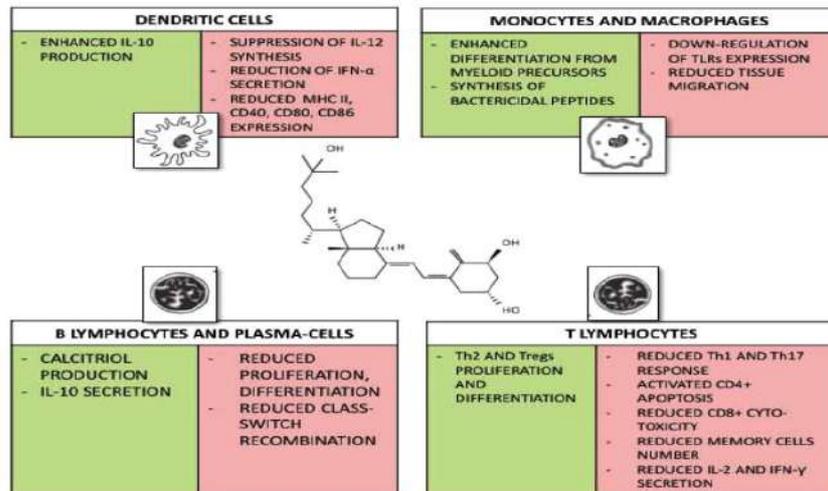
#### **2.2.8. Vitamin D dan Sistem Imun**

Vitamin D mewakili hormon dengan efek spektrum luas, memodulasi homeostasis beberapa organ tubuh termasuk sistem kekebalan. Reseptor vitamin D (VDR) telah diidentifikasi di sebagian besar sel imun, terutama di makrofag, sel dendritik dan sel T aktif. Cathelicidin, sebuah peptida yang dibentuk oleh ekspresi yang dirangsang vitamin D, telah menunjukkan efek anti mikroba, aktivitas melawan bakteri, jamur dan selubung virus, seperti coronavirus. Selanjutnya Vitamin D menghambat produksi pro-sitokin inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi.



Gambar 5 : Efek vitamin D terhadap imunitas innate(Suvarna, 2020)

Secara keseluruhan,  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$  mengontrol inflamasi dan respon imun dan mempertahankannya dalam batas fisiologis. Vitamin D telah terbukti menurunkan kadar protein serum fase akut dan sitokin-proinflamasi, sebagai  $\text{TNF-}\alpha$ , interleukin (IL-6), hs-CRP dan untuk mendukung peningkatan sitokin antiinflamasi IL-10. Selain itu, Calcitriol menginduksi diferensiasi kapasitas fagositik dan aktivitas anti-mikroba makrofag, menghasilkan status yang kurang toleran terhadap antigen asing. Bukti eksperimental menunjukkan modulasi imune dan diferensiasi sel inflamasi dan pelepasan cytokine related menunjukkan peran penting untuk metabolit vitamin D dalam patogenesis aterosklerosis, dan inflamasi akut dan kronik lainnya termasuk penyakit autoimun dan infeksi. Diketahui bahwa kadar vitamin D yang lebih tinggi dikaitkan dengan menurunnya risiko untuk progresifitas penyakit dan menurunnya manifestasi klinik pada dari multiple sclerosis, inflamasi traktus gastrointestinal, diabetes tipe 1 dan penyakit yang terkait imun lainnya. (Verdoia and De Luca, 2020)



Gambar 6 : Aktivitas sistem imun vitamin D (Trombetta, Paolino and Cutolo, 2018)

### 2.3. SUN EXPOSURE

Ada banyak bukti tentang manfaat vitamin D pada kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes, infeksi, dan kematian. Sumber alami utama vitamin D bagi manusia adalah paparan sinar matahari ultraviolet tipe B (UVB) pada kulit, tempat vitamin D disintesis. Sumber lain termasuk makanan atau suplemen; bagaimanapun, sumber makanan alami mengandung sedikit vitamin D tanpa fortifikasi. Kekurangan vitamin D diperkirakan di alami oleh 1 miliar orang di seluruh dunia. Status vitamin D di banyak negara-negara Asia telah memburuk dalam beberapa tahun terakhir. Meskipun demikian, penyebab kekurangan vitamin D mengarah pada faktor perilaku, seperti kurang mengonsumsi makanan yang mengandung vitamin D, misalnya karena diet yang ekstrim, exposure sinar matahari yang terbatas karena gaya hidup dalam ruangan atau urbanisasi, ataupun penggunaan perlindungan aktif terhadap sinar matahari, warna kulit lebih gelap, penyakit atau kondisi medis tertentu, seperti hiperparatiroidisme, osteoporosis, kerusakan hati dan ginjal dan obesitas. (Joh *et al.*, 2020)

Perbedaan sosiokultur populasi Asia juga dapat berkontribusi pada status vitamin D yang rendah yang biasanya menghindari paparan sinar matahari dan menerapkan perilaku perlindungan matahari (mis., memakai topi atau baju lengan

panjang, menggunakan payung atau tabir surya, tinggal di tempat teduh saat di luar ruangan) sehingga besarnya paparan sinar matahari dibutuhkan untuk sintesis vitamin D yang optimal. (Joh *et al.*, 2020)

### **2.3.1. Letak Geografis**

Karena konversi 7-dehydrocholesterol menjadi previtamin D<sub>3</sub> di kulit membutuhkan radiasi UV-B, jumlahnya Previtamin D<sub>3</sub> yang disintesis berhubungan dengan jumlah radiasi UV-B diserap oleh kulit. Jumlah radiasi sinar matahari yang mencapai permukaan bumi dibatasi oleh perubahan puncak sudut matahari dan berkurang dengan meningkatnya garis lintang global. Demikian pula, insiden radiasi di permukaan bumi berkurang selama bulan-bulan musim gugur dan musim dingin saat matahari lebih rendah di langit. Oleh karena itu, variasi paparan radiasi UV-B di kulit karena variasi musim atau lokasi geografis dapat mempengaruhi jumlah vitamin D<sub>3</sub> yang disintesis di kulit. (Feldman, Krishnan and Swami, 2013)

Status vitamin D rendah, tersebar luas di seluruh dunia dan terutama ditemukan di daerah garis lintang utara, juga di negara-negara bagian selatan. Di Eropa, kekurangan vitamin D banyak terjadi selama bulan-bulan musim dingin dan mempengaruhi terutama orang tua, wanita hamil dan anak-anak. Di Skandinavia hanya 5% dari populasi yang terkena dampak rendahnya status vitamin D, di Jerman, Prancis dan Italia lebih dari 25%, khususnya pada orang tua misalnya di Austria hingga 90% dari warga lanjut usia. Di Negara-negara Skandinavia, kemungkinan rendahnya insiden kekurangan vitamin D karena konsumsi tradisional minyak hati ikan kod yang kaya vitamin D dan vitamin A atau faktor genetik yang menghasilkan sintesis vitamin D yang lebih tinggi pada lapisan epidermis kulitnya sehingga status vitamin D yang rendah umum di temukan di Eropa kecuali di negara-negara Skandinavia. (Biesalski, 2020)

### **2.3.2. Warna Kulit Dan Paparan Matahari**

Waktu paparan sinar matahari yang diperlukan untuk status vitamin D yang cukup, sangat bervariasi tergantung jenis kulit. Saat melanin mengurangi penetrasi UVB ke epidermis, hal tersebut akan membatasi sintesis vitamin D di kulit, sehingga individu berkulit gelap membutuhkan durasi paparan sinar matahari

yang lebih lama dibandingkan yang berkulit terang untuk jumlah vitamin D yang sama. Luas permukaan tubuh diperkirakan sebagai wajah (5%); wajah dan tangan (10%); wajah, tangan, dan lengan atau kaki bagian bawah(25%); wajah, tangan, lengan, kaki, dan badan(60%). Pada orang dewasa kulit putih dengan kekurangan sinar matahari, 800 IU /d vitamin D mempertahankan serum 25OHD > 25 ng / mL, tetapi dosis yang sama tidak meningkatkan 25OHD serum menjadi > 20 ng / mL pada sampel dengan kulit gelap (Joh *et al.*, 2020)

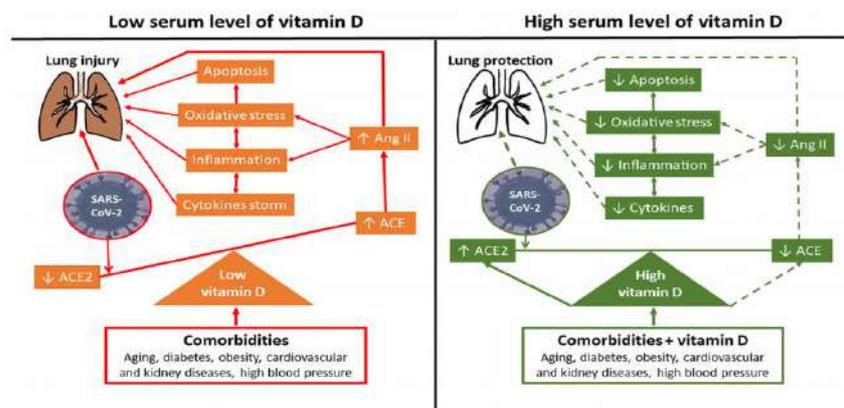
Sintesis vitamin D3 melalui kulit diyakini sebagai sumber utama bagi kebanyakan orang meskipun paparan sinar matahari dapat dibatasi oleh berbagai macam faktor. Selama bulan-bulan musim panas, orang dewasa dengan kulit terang membutuhkan 10- 15 menit paparan sinar matahari seluruh tubuh untuk menghasilkan 10.000- 20.000 IU vitamin D3. Orang dewasa yang lebih gelap membutuhkan 25- 35 menit paparan sinar matahari menghasilkan jumlah vitamin D3 yang sama. (Daley *et al.*, 2019)

#### **2.4. PENGARUH VITAMIN D PADA COVID-19**

Penyakit Coronavirus 19 (COVID-19) adalah infeksi saluran pernafasan yang manifestasi klinisnya bervariasi dari penyakit ringan hingga berat, beberapa pasien membutuhkan perawatan intensif (ICU) karena berkembang ke arah ARDS atau sepsis. (Carpagnano *et al.*, 2020)

Selama pandemi COVID-19, proporsi kasus sedang-parah yang tinggi dan tingkat kematian yang tinggi telah diamati di antara orang tua. Penyakit tidak menular kronis, obesitas, dan kelebihan berat badan berhubungan dengan defisiensi vitamin D. Sebuah studi percontohan secara acak yang menilai efek pengobatan kalsifediol dan terapi yang tersedia versus terapi standard yang tersedia pada unit perawatan intensif (ICU) di antara pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 menunjukkan pemberian kalsifediol atau 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) dosis tinggi, sebagai metabolit utama vitamin D, secara signifikan mengurangi kebutuhan perawatan ICU pasien rawat inap. Studi observasional korelasional dan cross-sectional dilakukan di berbagai belahan dunia telah menunjukkan bahwa daerah yang kekurangan vitamin D memiliki

prevalensi pasien covid yang lebih tinggi. Suatu penelitian deskriptif dan observasional telah melaporkan bahwa prevalensi kematian lebih tinggi dan kasus kritis COVID-19 lebih umum terjadi pasien yang kekurangan vitamin D. Sebuah tinjauan naratif yang mengumpulkan literatur tentang keterlibatan status vitamin D dalam patogenesis COVID-19 dan kegunaan suplementasi vitamin D dalam terapi menyimpulkan bahwa status vitamin D yang buruk tampaknya terkait dengan peningkatan risiko infeksi, sedangkan usia, seks, dan komorbiditas tampaknya berperan penting dalam keparahan dan kematian akibat COVID-19. (Yisak *et al.*, 2021)



Gambar 7 : Efek vitamin D pada COVID-19 (Ferder *et al.*, 2020)

Dalam sebuah studi yang di lakukan di Rumah Sakit Wuhan pada Januari 2020, mencatat bahwa pasien COVID-19 memiliki konsentrasi yang tinggi pada IL1B, IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1, yang mungkin mengarah ke aktivitas T-helper-1 (Th1), dan lebih tinggi pada pasien yang masuk ICU. Data ini menunjukkan bahwa badai sitokin dikaitkan dengan keparahan penyakit. Karena itu, kemungkinan menggunakan terapi anti-inflamasi dan imunomodulasi pada pasien COVID-19 semakin mendapat perhatian. (Carpagnano *et al.*, 2020)

#### 2.4.1. Vitamin D Pada Sistem Imun Pasien COVID-19

Vitamin D memainkan peran penting dalam sistem kekebalan. Vitamin D mempengaruhi sebagian besar sel imun tersebut misalnya makrofag, limfosit B dan T, neutrofil dan sel dendritik, yang mengekspresikan VDR. Cathelicidin, sebuah peptide dibentuk oleh ekspresi yang dirangsang vitamin D, memiliki efek antimikroba, antibakteri, antijamur dan antivirus berselubung, seperti korona

virus. Selanjutnya Vitamin D menghambat produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi. (Biesalski, 2020)

Tabel 7 : Vitamin D dan potensi interaksi imun dengan infeksi COVID-19(Verdoia and De Luca, 2020)

Target site	Vitamin D mechanism	SARS-CoV-2 mechanism	Vitamin D effect
Immune system			
Macrophage	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ IL-4, IL-10</li> <li>↓ IL-6, IL-1, IL-23, TLR, TNF<math>\alpha</math>, IFN-<math>\gamma</math></li> <li>↓ TF, ↓ TM</li> <li>↓ RAS activation,</li> <li>↓ ER stress and ROS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ ER stress and ROS</li> <li>↑↑ TF, IL-6 and cytokines</li> <li>↑ APC</li> </ul>	Anti-inflammatory, antioxidant
T lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ TH 1, ↓ TH 1, ↑ TREG, ↓ TH 2</li> <li>↑ IL-5, ↑ IL-10</li> </ul>		
B lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Differentiation</li> <li>↓ Antibodies production</li> </ul>		

Vitamin D merupakan hormon steroid yang diproduksi secara endogen dengan bantuan efek radiasi sinar ultraviolet pada kulit atau dari sumber makanan eksogen atau suplemen makanan. Kekurangan Vitamin D mempengaruhi fungsi kekebalan karena vitamin D merupakan imunomodulator, meningkatkan imunitas bawaan dengan mensekresi peptida antivirus, yang meningkatkan pertahanan mukosa. Dalam studi klinis, kadar vitamin D serum yang rendah dikaitkan dengan infeksi saluran pernafasan akut termasuk epidemik influenza. Sebuah meta-analisis yang menggabungkan data dari 8 pengamatan melaporkan bahwa subjek dengan konsentrasi vitamin D serum <50 nmol / l (yaitu <20 ng / ml) memiliki peningkatan risiko CAP sebanyak 64%. Beberapa ulasan terbaru berhipotesis bahwa kekurangan vitamin D dapat membahayakan fungsi imun saluran pernafasan, meningkatkan risiko keparahan COVID-19 dan kematian. Ada juga beberapa studi retrospektif yang menentukan korelasi kadar vitamin D dengan keparahan dan kematian COVID-19. (Daley *et al.*, 2019) Vitamin D diperkirakan dapat mengurangi eksaserbasi respon imun yang bertanggung jawab pada komplikasi infeksi, seperti ARDS, sehingga menjanjikan untuk COVID-19, meskipun masih membutuhkan konfirmasi.(Verdoia and De Luca, 2020)

Vitamin D memiliki beberapa efek imunomodulasi terhadap infeksi virus dengan meningkatkan sistem imun bawaan dengan memproduksi antimikroba peptida, seperti cathelicidin dan B-defensin, yang menurunkan tingkat infeksi virus. Juga menekan badai sitokin dengan mencegah produksi sitokin pro-

inflamasi yang berlebihan. Selain itu, vitamin D memodulasi sistem imun adaptif dengan menekan sekresi sitokin pro-inflamasi yang dimediasi oleh sel T helper tipe-1. Pada sebuah penelitian, menyimpulkan bahwa risiko kematian yang jauh lebih tinggi di antara pasien COVID-19 dengan defisiensi vitamin D dibandingkan kelompok yang cukup. Juga, vitamin D penting dalam merekrut sel imun ke tempat infeksi dan memperkuat sambungan integritas sel epitel. Selain itu, vitamin D mengatur sistem renin angiotensin (RAS) dengan meningkatkan rasio ACE2/ACE yang mengarah pada penurunan angiotensin 2 yang dapat mengurangi produksi sitokin inflamasi dan risiko cedera paru-paru. Beberapa studi observasional menunjukkan hubungan positif antara serum(OH)D yang rendah dan jumlah kasus dan tingkat kematian di antara pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. (Bushnaq *et al.*, 2022)

Sindrom pernafasan akut yang serius adalah penyebab kematian pada COVID-19, sebagai akibat dari reaksi inflamasi yang diperburuk oleh stres oksidatif yang tidak terkontrol dan reaksi inflamasi pada paru-paru. Vitamin D bisa menjadi pilihan yang baik untuk menangani hal ini dengan menyeimbangkan dan mengontrol kekebalan dan reaksi oksidatif melawan infeksi COVID-19. (Yisak *et al.*, 2021)

#### **2.4.2. Vitamin D dan Renin Angiotensin System**

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan aktivitas renin plasma, lebih tinggi konsentrasi Angiotensin II dan lebih tinggi aktivitas RAS maka status vitamin D semakin rendah. Hal yang sama berlaku untuk penurunan aktivitas renin dengan peningkatan kadar vitamin D. Ada hubungan terbalik antara kadar 25 (OH) D di sirkulasi dan renin, yang dijelaskan bahwa vitamin D adalah pengatur negatif ekspresi renin dan mengurangi ekspresi renin dengan menekan aktivitas transkripsi dalam promotor gen renin, sehingga bertindak sebagai regulator RAS negatif. 1,25 (OH) 2D repressi yang diinduksi dari ekspresi gen renin tidak tergantung. Peraturan umpan balik Ang II. Peningkatan permanen dari level renin dengan peningkatan Angiotensin II, menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D, ekspresi dan sekresi renin meningkat pada tahap awal. Hal ini menyebabkan peningkatan asupan cairan dan garam serta peningkatan pada

tekanan darah, yang telah dijelaskan oleh peningkatan renin dan peningkatan regulasi berurutan dari RAS di otak. Dalam suatu penelitian skala kecil, dengan 101 peserta yang menerima 2000IU vitamin D3 atau plasebo selama 6 minggu, ditemukan penurunan aktivitas dan konsentrasi renin plasma yang signifikan. (Biesalski, 2020)

### **2.4.3. Vitamin D dan Penyakit Komorbid pasien COVID-19**

Penyakit komorbid di ketahui mempengaruhi perjalanan penyakit pada pasien COVID-19. Beberapa keadaan yang di kenal sebagai faktor komorbid pada COVID-19 adalah antara lain usia tua, hipertensi, kelainan jantung, obesitas, ARDS dan DM.

Usia yang lebih tua dan penyakit penyerta terkait dengan kekurangan asupan vitamin D. Pada usia di atas 60 tahun, terjadi penurunan sintesis vitamin D di kulit dan meningkat seiring bertambahnya usia akibat menurunnya prekursor vitamin D, 7-dehydrocholesterol di kulit sekitar 50% dari usia 20 sampai 80 tahun. Berdasarkan meta-analisis dari 30 penelitian dengan 53.000 pasien COVID19, komorbiditas merupakan faktor risiko keparahan penyakit: Komorbiditas dan usia tua menunjukkan hubungan dengan ReninAngiotensin-Aldosteron-System (RAS), status vitamin D dan infeksi COVID-19. (15)

Suplementasi vitamin D menyebabkan penurunan tekanan darah pasien dengan hipertensi esensial dan menyebabkan penurunan tekanan darah, aktivitas renin plasma dan tingkat angiotensin II pada pasien dengan hiperparatiroidisme. Status vitamin D rendah berkontribusi pada peningkatan aktivitas RAS dan tekanan darah tinggi.

Vitamin D memiliki banyak fungsi dalam sistem kardiovaskular dengan memberikan efek perlindungan pada endotel, otot vaskular tot, dan sel otot jantung. Dalam meta-analisis dengan 65.994 peserta, terdapat korelasi negatif antara 25 (OH) D vitamin D kadar plasma (di bawah 60 nmol / L) dan kejadian kardiovaskular. Suplementasi vitamin D memberikan efek positif pada sistem pernapasan dan sistem kardiovaskular pada peserta yang sebelumnya mengalami defisit vitamin D.

Obesitas (BMI > 30 kg / m<sup>2</sup>) sering juga dikaitkan dengan rendahnya 25 (OH) D dalam plasma. Sehingga obesitas juga di jadikan salah satu faktor risiko yang tidak tergantung usia untuk COVID-19. Nilai plasma 25 (OH) D yang rendah juga ditemukan pada diabetes II yang di kaitkan dengan peningkatan risiko sindrom metabolik, hipertensi dan penyakit kardiovaskular. Resistensi insulin, di hubungkan dengan rendahnya kadar vitamin D. Suatu studi observasi dan intervensi menggunakan indikator metabolik dari 14 studi intervensi menunjukkan efek positif dari Vitamin D sehingga kekurangan vitamin D juga dianggap terkait dengan obesitas dan diabetes tipe II. (Feldman, Krishnan and Swami, 2013)

Penelitian yang dilakukan di 3 Rumah Sakit di Arab Saudi oleh Taqwa Bushnaq dkk menyatakan bahwa diabetes melitus mendominasi penyakit komorbid diantara semua sampel sebanyak 62,44%, disusul hipertensi 49,24%, penyakit kardiovaskular 17,77%, penyakit ginjal kronis (PGK) 8,12%, hipotiroid 4,10%, dan penyakit pernapasan 2,5%. (Bushnaq *et al.*, 2022)

### **2.5. Jumlah Limfosit/TLC dan Vitamin D Pada COVID-19**

Sistem imun spesifik terdiri dari kumpulan leukosit khusus yang disebut Limfosit. Setiap sel limfosit memiliki suatu reseptor spesifik terhadap suatu protein asing. Protein asing ini disebut sebagai antigen. Limfosit yang bertugas dalam sistem imun terhadap antigen spesifik ini terdiri dari 2 yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit B berfungsi dalam pembentukan antibodi spesifik dan sebagai antigen presenting cell (APC) dalam secondary immune response Limfosit T memiliki fungsi sebagai sel efektor dan sel regulatory. Limfosit sebagai sel efektor mampu mengenali antigen (CD4+; T helper) serta mengeliminasi sel yang terinfeksi oleh agen infeksius (CD8+; T cytotoxic). Limfosit sebagai sel regulatory berfungsi dalam membantu kerja limfosit B dan mensupresi kerja T cytotoxic yang berlebihan. Hal ini tergantung dengan stimulasi yang didapat sel limfosit oleh APC (makrofag, sel dendritik, dll) (Chapel, 2014)

Sejak penelitian pertama di Cina tentang Infeksi COVID-19, jumlah limfosit telah menjadi perhatian. Jumlah limfosit juga dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19 dan orang yang tidak dapat bertahan dari COVID-19 dilaporkan

memiliki jumlah limfosit yang jauh lebih rendah daripada yang dapat bertahan. Penelitian meta-analysis menunjukkan bahwa pasien yang mengalami perjalanan penyakit yang buruk mempunyai kadar limfosit count yang rendah dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar limfosit yang normal.(Huang and Pranata, 2020)

Demikian juga pasien yang meninggal, memiliki limfosit yang rendah. Lymphopenia juga ditemukan pada pasien dengan ARDS, pasien kritis yang di rawat di ICU dan pasien yang di rawat dengan severe COVID-19 di banding covid non severe. Limfopenia sering dijumpai pada pasien yang membutuhkan perawatan ICU, berkisar dari 67% - 85% dalam berbagai variasi kasus. Studi terbaru menunjukkan bahwa limfopenia dengan badai sitokin sering ditemukan di antara pasien dengan COVID-19. Dan Acute respiratory distress syndrom (ARDS) adalah penyebab utama kematian oleh COVID-19. Salah satu dari ciri utama ARDS adalah cytokine storm, yaitu respon inflamasi sistemik yang mematikan dan tidak terkontrol, yang berasal dari produksi sitokin proinflamasi tingkat tinggi, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN-  $\gamma$ , IL-12, IL-18, IL-33, dan seterusnya, melalui sel imun efektor pada infeksi SARS - CoV. Badai sitokin tersebut dapat menyerang dengan efek yang sangat mengerikan pada sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan kegagalan organ dan ARDS, dan selanjutnya, kematian pada kasus COVID-19 yang parah. Inefisiensi untuk menghilangkan infeksi dan virus yang terkontaminasi sel menyebabkan aktivasi sistem imun di luar kendali dengan produksi sitokin berbeda yang berlebihan. Sel imun hiperaktif ini dapat menyusup ke berbagai organ, menciptakan sitokin ekstra, dan gejala klinis. Dengan demikian, hipersitokinemia mempengaruhi limfopenia dan karenanya tidak mampu untuk bertahan melawan infeksi SARS - Co-2. Hal ini di perburuk dengan semakin rendahnya jumlah limfosit. Untuk mengimbangi limfosit yang habis, sitokin proinflamasi semakin banyak disekresikan dan sitokin ini menginduksi granulopoiesis versus limfopoiesis. Sitokin juga mungkin bukan satu-satunya penyebab limfopenia. Berbagai mekanisme mungkin bekerja sama untuk menyebabkan limfopenia. SARS-CoV-2

mungkin langsung menyerang limfosit atau menghancurkan organ limfoid dengan memicu nekrosis atau apoptosis.(Huang and Pranata, 2020)

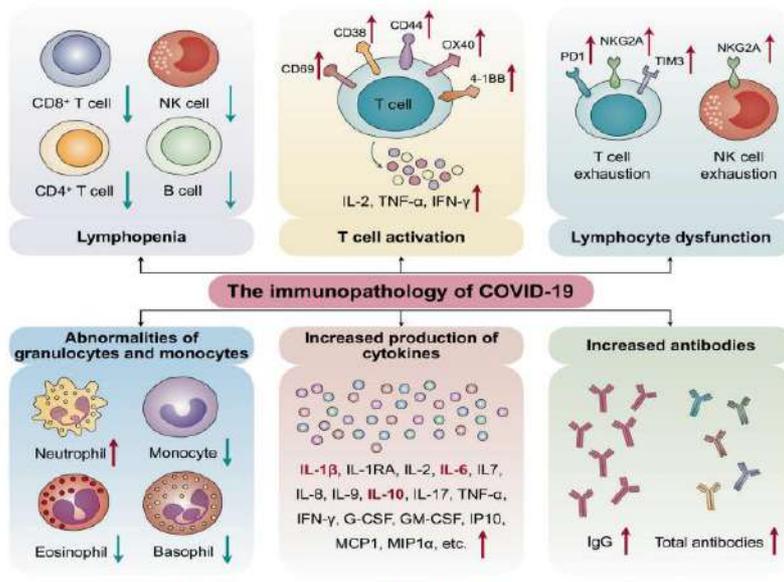
Terdapat beberapa faktor yang dapat menjelaskan hubungan antara COVID-19 dengan kejadian limfopenia. Virus dapat melisis limfosit secara langsung, cytokine storm yang menyebabkan apoptosis limfosit dan atrofi organ limfoid, melalui mekanisme antibody dependent enhancement /ADE serta disfungsi kerja limfosit oleh virus.(Guan *et al.*, 2020)

Pengukuran kadar limfosit secara serial dapat digunakan untuk memprediksi perjalanan penyakit COVID-19 serta memprediksi kematian pada pasien COVID-19. Pada meta analisis disebutkan juga bahwa limfopenia (kadar limfosit  $\leq 1100$  sel/ $\mu$ L) dihubungkan dengan peningkatan risiko 3x lipat terjadinya prognosis buruk pada pasien COVID-19. (Huang and Pranata, 2020) TLC berkaitan erat dengan daya tahan tubuh dan daya tahan tubuh yang rendah menunjukkan jumlah limfosit yang rendah dan menggambarkan bahwa tubuh mengalami immunosupresi. Hasenclever dan Diehl pertama kali mendeteksi bahwa pengurangan limfosit merupakan faktor prognostik yang merugikan untuk Limfoma Hodgkin diobati dengan kemoterapi kombinasi, dengan atau tanpa radioterapi adjuvan. Dan pasien dengan jumlah limfosit darah tepi  $<0,6 \times 10^9 / L$  mempunyai prognosis yang lebih buruk. (Song *et al.*, 2018)

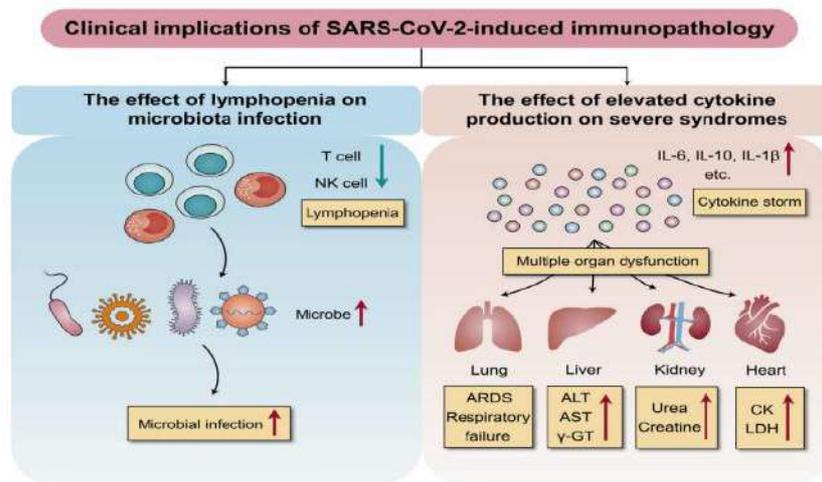
Defisiensi vitamin D yang diketahui berkaitan dengan respon imun baik imunitas innate maupun imunitas adaptif. Imunitas innate melalui macrofag, monosit, sel dendritik, APC dan cathelicidin berperan dalam inisiasi respons non-spesifik organisme patogen atau kerusakan jaringan. Peran ini melalui fagositosis patogen atau debris sel dan mengeliminasi materi patogen. 1,25 (OH) 2D3 adalah down regulator potensial TLR2 dan TLR4 dalam monosit, menurunkan respons inflamasi dengan membantu meningkatkan respons imun bawaan dengan mencegah kerusakan jaringan yang berhubungan dengan peradangan yang berlebihan.(Medrano *et al.*, 2018) Imunitas adaptif melalui sel limfosit B dan sel limfosit T yang aktif yang memiliki aktifitas enzimatis untuk mengubah 25(OH)D3 menjadi 1,25(OH)2D3.(Trombetta, Paolino and Cutolo, 2018)

Dalam kasus COVID-19, penurunan jumlah limfosit perifer telah banyak diamati dan dikaitkan dengan perjalanan klinis yang parah. Terjadi penurunan fungsi ekspresi ACE2 dan infeksi SARS-CoV-2 pada limfosit di tahap awal penyakit, yang menyebabkan penurunan kekebalan terhadap virus. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah limfosit mencapai nilai terendah ketika tingkat sitokin inflamasi adalah yang tertinggi pada hari ke 4 - 6. Selain itu, hubungan kekurangan vitamin D dengan hiperinflamasi telah dilaporkan dalam penelitian pada hewan. Dalam penelitian Bayramoglu dkk, pada kelompok yang secara klinis lebih parah, juga memiliki kadar vitamin D dan jumlah limfosit yang lebih rendah secara signifikan, serta memiliki penanda peradangan yang lebih tinggi secara signifikan. Tingkat vit D 25 OH yang lebih rendah dikaitkan juga dengan penanda inflamasi yang lebih tinggi (yaitu, CRP dan fibrinogen) dan jumlah limfosit yang lebih rendah. Oleh karena itu, kekurangan vitamin D memiliki peran dalam hiperinflamasi dan jumlah limfosit pada COVID-19. (Bayramoğlu *et al.*, 2021)

Total lymphocyte count (TLC) adalah jumlah total limfosit (TLC) dihitung berdasarkan persentasi limfosit terhadap jumlah leukosit total, pemeriksaan jumlah total dan hitung jenis leukosit umumnya dapat dilakukan di hampir semua sarana pelayanan kesehatan di Indonesia. Titik cutt of yang digunakan untuk klasifikasi status gizi (depleksi imunologis) adalah: > 1.500 sel / m<sup>3</sup> (normal), 1.200 – 1.500 sel / m<sup>3</sup> (depleksi ringan), 800 - 1.199 sel / m<sup>3</sup> (moderat depleksi), dan < 800 sel / m<sup>3</sup> (depleksi berat). (PNPK RI, 2019)



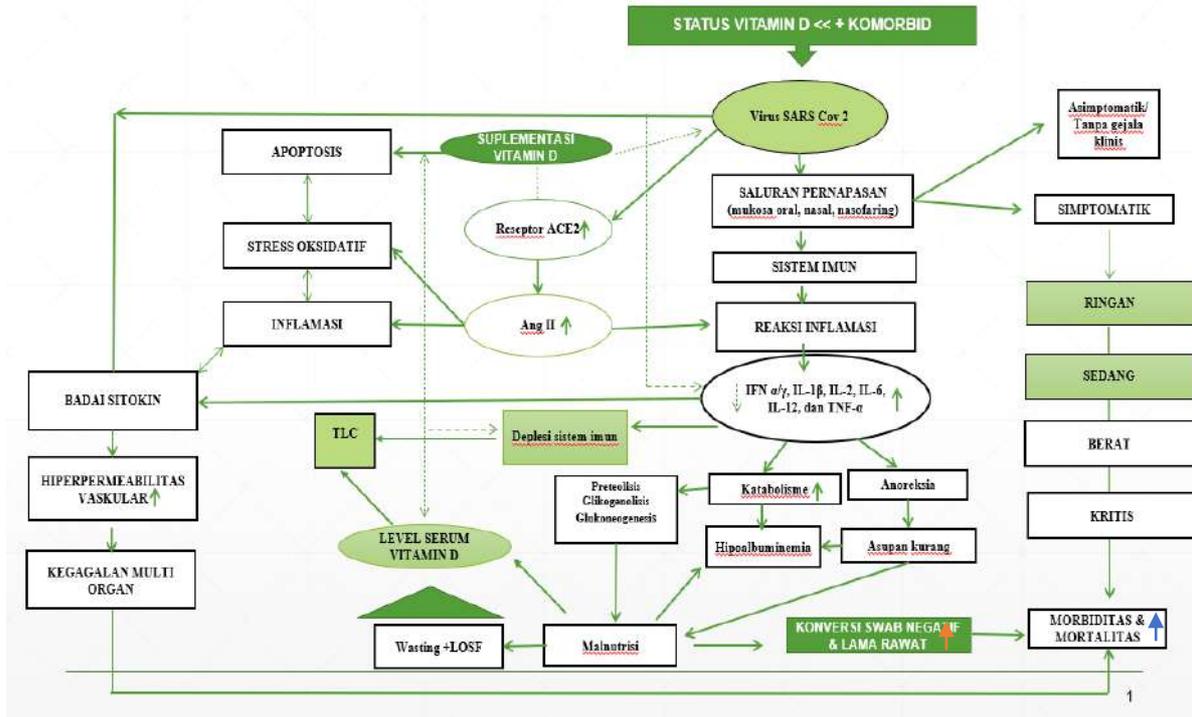
Gambar 8 Immunopatologi dan implikasi klinis COVID-19(Yang *et al.*, 2020)



### BAB III

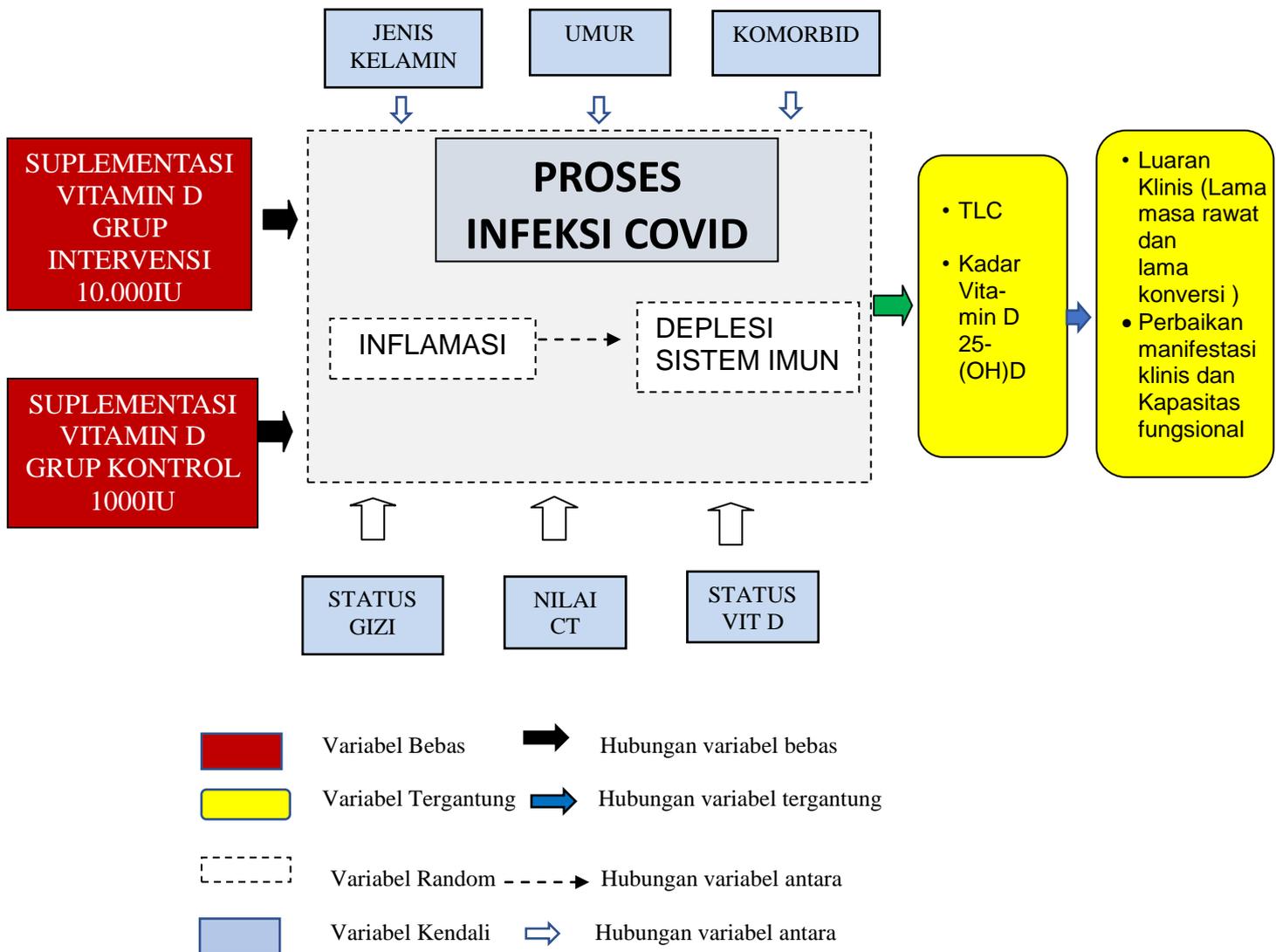
## KERANGKA PENELITIAN

### 3.1. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

### 3.2. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep