

TESIS

**PERBANDINGAN KADAR VITAMIN D PADA PASIEN COVID – 19
KONFIRMASI ASIMTOMATIS DENGAN PASIEN COVID – 19 KONFIRMASI
SIMTOMATIS DI MAKASSAR**

**INDRA IRAWAN
C035171007**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**PERBANDINGAN KADAR VITAMIN D PADA PASIEN COVID – 19 KONFIRMASI
ASIMTOMATIS DENGAN PASIEN COVID – 19 KONFIRMASI SIMTOMATIS DI
MAKASSAR**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher**

Disusun dan diajukan oleh

INDRA IRAWAN

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (KARYA AKHIR)

PERBANDINGAN KADAR VITAMIN D PADA PASIEN COVID – 19
KONFIRMASI ASIMTOMATIS DENGAN PASIEN COVID – 19 KONFIRMASI
SIMTOMATIS DI MAKASSAR

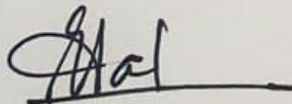
Disusun dan diajukan oleh

INDRA IRAWAN
C035171007

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Spesialis 1 Program Studi Ilmu Kesehatan THT-KL
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 28 Januari 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

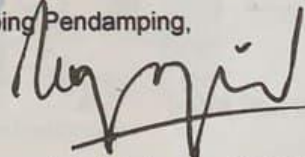
Menyetujui

Pembimbing Utama,



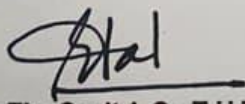
Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Nova A.L. Pieter, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19661124 199803 2 001

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana,



Prof. dr. Budi Sp.M(K), Ph.D, M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Indra Irawan

Nomor mahasiswa : C035171007

Program Studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L

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 dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 April 2021

Yang menyatakan



PRAKATA

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat kami selesaikan.

Tesis ini disusun sebagai tugas akhir dalam pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kami menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada Ketua Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L FK UNHAS Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS serta pembimbing kami Prof. Dr. dr Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. dr. Nova A. L.Pieter, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS dan Dr. dr. Burhanuddin, MS yang telah membimbing dan mendorong kami sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya tesis ini. Terima kasih pula kami sampaikan kepada penguji kami Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K) dan Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L(K).

Terima kasih yang tak terhingga juga kami sampaikan kepadapara dosen kami : (Alm.) Prof. dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.K.L. (K), (Alm.) dr. F. G. Kuhuwael, Sp.T.H.T.K.L. (K), Dr. dr. Nani I. Djufri Sp.T.H.T.K.L. (K), FICS, dr. A. Baso Sulaiman Sp.T.H.T.K.L.(K), M.Kes, dr.Aminuddin Azis Sp.T.H.T.K.L.(K) MARS, dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.K.L, dr. Rafidawaty Alwi Sp.T.H.T.K.L.(K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L.(K), dr. Sri Wartati Sp.T.H.T.K.L, Dr. dr. Syahrijuita, Sp.T.H.T.K.L. M.Kes, dr. Amkrah Trini Raihanah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Yarni Alimah Sp.T.H.T.K.L, dr. Khaeruddin, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes, dan Dr. dr. Azmi Mir'ah zakiah Sp.T.H.T.K.L.(K), M.Kes yang telah membimbing dan mengarahkan kami selama mengikuti pendidikan sampai penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula kami menyampaikan terima kasih kepada :

1. dr. Ahmad Wahyuddin, dr. Amrullah Latupono, dr. Dini Anggreini, dr. Martina Martha Tilova, dr. Soraya Gigantika, dr. Lidya Allo D.T, atas bantuan moril, Kerjasama dan bantuannya dalam menyelesaikan Karya akhir ini.
2. Seluruh teman sejawat residen T.H.T.K.L FK UNHAS atas bantuan moril, Kerjasama dan bantuannya dalam menyelesaikan Karya akhir ini.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada kedua pasang orang tua Drs. H. Gunawan, M.Si dan Dra. Hj. Melna Budiati, M.Si, yang tersayang, YRA, adik tercinta dr. rahmat Muliawan atas segala doa dan dukungannya dalam menyelesaikan pendidikan dan karya akhir ini.

Akhirul kalam, kepada semua pihak yang telah meberikan bantuan dan dukungan yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu, kami ucapkan banyak terima kasih, permohonan maaf yang sebesar-besarnya bila terdapat kesalahan dan kekhilafan selama ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan karunia dan rahmat-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, April 2021

Indra Irawan

ABSTRAK

INDRA IRAWAN. *Perbandingan Kadar Vitamin D pada Pasien COVID-19 Konfirmasi Asimptomatik dengan Pasien COVID-19 Konfirmasi Simptomatik di Makassar* (dibimbing oleh Eka Savitri, Nova A. L. Pieter, dan Abdul Qadar Punagi).

Penelitian ini bertujuan menentukan kadar vitamin D pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *cross sectional study*. Dilakukan pengambilan darah pada vena mediana cubiti dan pemeriksaan kadar vitamin D pada pasien COVID-19 dengan metode ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbandingan kadar vitamin D serum berdasarkan manifestasi klinis pasien COVID-19 pada semua subjek. Pada 20 pasien dengan manifestasi COVID-19 simptomatik didapatkan 17 pasien (80%) dengan defisiensi vitamin D dan 3 pasien (15 %) dengan insufisiensi vitamin D. Sebaliknya, pada pasien dengan COVID-19 asimptomatik tidak terdapat klinis defisiensi vitamin D, terdapat 18 pasien dengan insufisiensi vitamin D, dan 4 pasien dengan kadar vitamin D yang normal. Terdapat hubungan yang signifikan antara manifestasi klinis pasien dengan COVID-19 dengan kadar vitamin D serum pasien, yakni pasien asimptomatik memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien simptomatik (nilai p-value dengan *chi-square test* adalah 0.000 dengan $p < 0.001$). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar vitamin D pasien dengan asimptomatik dan simptomatik, yakni kadar vitamin D serum ditemukan lebih tinggi pada kelompok pasien asimptomatik dibandingkan dengan kelompok simptomatik.

Kata kunci: vitamin D, COVID-19, COVID-19 asimptomatik, COVID-19 simptomatik



ABSTRACT

INDRA IRAWAN. *Comparison between vitamin D level of Asymptomatic Confirmed Covid-19 Patients with Symptomatic Confirmed Covid-19 Patients in Makassar,* (supervised by **Eka Savitri, Nova A.L Pieter, and Abdul Qadar Punagi**)

The aim of this research is to determine vitamin D levels in patients with confirmed COVID-19.

This study is a cross-sectional approach. In this study, blood was collected from the cubiti median vein of COVID-19 patients and tested vitamin D levels in patients used the ELISA method. Comparative study of serum vitamin D based on clinical manifestations of COVID-19 patients in all subjects.

The results indicate that of the 20 patients with symptomatic COVID-19 clinical manifestations there are 17 patients (85 %) with vitamin D deficiency, 3 patients (15 %) with vitamin D insufficiency. Somewhat in patients with asymptomatic COVID-19 there are no patients with vitamin D deficiency, there are 18 patients with vitamin D insufficiency, and there are 4 patients with normal vitamin D levels. There was a significant relationship between the clinical manifestations of patients with COVID-19 and the patient's serum vitamin D levels where asymptomatic patients have higher levels than in symptomatic patients (p-value with the Chi-square test was 0.000 with $p < 0.001$). There is a significant difference between vitamin D levels in asymptomatic and symptomatic patients where serum vitamin D levels are found to be higher in the asymptomatic patient group than in the symptomatic group.

Keywords: Vitamin D, COVID-19, asymptomatic COVID-19, symptomatic COVID-19



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	,,viii
DAFTAR ISI.....	ixx
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK.....	xixiv
BAB I.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
BAB II	8
1. Vitamin D	8
A. Definisi	8
B. Metabolisme	11
C. Ekskresi	13
D. Fungsi dan Fisiologi Vitamin D.....	13
E. Hipotesis peranan Vitamin D dalam pencegahan COVID-19	17
F. Pengukuran dan Nilai Normal	20

G. Faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D dalam tubuh	22
B. NOVEL CORONA VIRUS 19 (COVID-19)	27
A. Virologi	27
b. Transmisi	29
Patogenesis	30
C. Manifestasi Klinis.	35
D. Pemeriksaan Penunjang	37
Diagnosis.....	42
BAB III	57
A. KERANGKA TEORI	57
B. KERANGKA	58
C. Hipotesis.....	59
D. Definisi Operasional	59
BAB IV.....	63
A. Rancangan Penelitian	63
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	63
C. Populasi Penelitian.....	63
D. Sampel Penelitian	64
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	64
E. Besaran Sampel.....	65
F. Cara Kerja.....	66
G. Alur Penelitian.....	68
H. Pengolahan dan Penyajian Data	69
I. Aspek Etis.....	69
BAB V.....	71

A. Analisis Univariat.....	71
E. Analisis Bivariat	75
BAB VI.....	82
A. Gambaran demografi & karakteristik pasien COVID-19	82
B. Hubungan usia dengan kadar serum vitamin D pasien COVID-19	85
C. Hubungan jenis kelamin dengan kadar serum vitamin D pasien COVID-19	86
D. Hubungan pekerjaan dengan kadar serum Vitamin D pasien COVID- 19	88
N. Hubungan luaran klinis pasien COVID-19 dan kadar vitamin D serum	89
O. Perbandingan kadar vitamin D serum pasien COVID-19 dengan simptomatik dan asimptomatik.....	92
BAB VII.....	97
A. Kesimpulan.....	97
B. Saran	97
LAMPIRAN.....	107

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Profil klinis dan laboratorium pasien COVID-19.....	36
Tabel 2. Gambaran demografi & karakteristik pada populasi penelitian.....	69
Tabel 3. Hubungan karakteristik dengan kadar serum vitamin D pasien COVID-19.....	74
Tabel 4. Perbandingan kadar vitamin D serum berdasarkan jenis kelamin pasien COVID-19.....	75
Tabel 5. Perbandingan kadar vitamin D serum berdasarkan pekerjaan pasien COVID-19.....	76
Tabel 6. Perbandingan kadar vitamin D serum berdasarkan manifestasi klinik pasien COVID-19.....	77
Tabel 7. Hubungan manifestasi klinis pasien COVID-19 dengan kadar vitamin D serum.....	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bagan aktivitas, asupan dan sintesis Vitamin D	8
Gambar 2. Proses Fotokimia Vitamin D3 (Cholecalciferol)	9
Gambar 3. Proses metabolisme Vitamin D	11
Gambar 4. Vitamin D dan kekebalan bawaan dan adaptif	16
Gambar 5. Kerja antibakteri vitamin D	17
Gambar 6. Struktur genom virus	27
Gambar 7. Skema replikasi dan pathogenesis virus	30
Gambar 8. Skema perjalanan penyakit COVID-19	34
Gambar 9. Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat	35
Gambar 10. Kerangka Teori	55
Gambar 11. Kerangka Konsep	56
Gambar 12. Skema Alur Penelitian	65

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Distribusi gejala pasien COVID-19.....	70
Grafik 2. Variasi gejala dan komorbid pasien Pasien Covid-19.....	70
Grafik 3. Kriteria gejala pasien COVID-19.....	72
Grafik 4. Perbandingan kadar vitamin D serum berdasarkan jenis kelamin pasien COVID-19.....	75
Grafik 5. Perbandingan kadar vitamin D serum berdasarkan pekerjaan pasien COVID-19.....	76
Grafik 6. Perbandingan kadar vitamin D serum pasien COVID-19.....	77

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah Corona virus disease - 19 (COVID-19), ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu alphacoronavirus 229E, alphacoronavirus NL63, betacoronavirus OC43, betacoronavirus 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 (Riedel et al, 2019) (Zhu et al, 2020).

WHO menyatakan COVID-19 yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sebagai pandemi global. Pada tanggal 23 Januari 2021, sebanyak 977 ribu kasus telah dikonfirmasi di Indonesia dengan kematian 27.664 kasus dan 791 ribu kasus pemulihan telah dicatat sejauh ini. Dari data yang dikumpulkan oleh Gugus Percepatan Penanganan COVID-19 di Indonesia, Sulawesi Selatan masih berada dalam 4 besar Provinsi dengan jumlah kasus COVID-19 terbesar se Indonesia, dengan jumlah kasus di Makassar 44 ribu kasus pada tanggal 23 Januari 2021. Diperkirakan jumlah kasus akan semakin bertambah padahal sampai saat ini masih sedikit yang diketahui tentang pengobatan dan penanganannya. Dalam kasus COVID-19 kita harus mampu menggambarkan faktor-faktor pelindung

agen anti-infeksi yang mungkin dapat melindungi terhadap infeksi dan faktor-faktor yang meningkatkan angka kesembuhan setelah infeksi terjadi. (SulSel tanggap COVID,2020). Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, malaise, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri otot, hidung tersumbat, flu, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan perasa, atau ruam kulit. Kasus berat akan mengalami acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis dan syok septik, gagal multiorgan, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga kematian. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menyerang saraf tepi, menyebar di sepanjang sinapsis saraf, dan masuk ke susunan saraf pusat (SSP) salah satu saraf penciuman dan bulbus olfaktorius di rongga hidung yang memberikan gejala anosmia. (WHO, 2020) (Zubair et al, 2020)

Perbedaan jumlah dan manifestasi klinis COVID-19 di dunia, penting untuk memahami penyebab perbedaan tersebut. Peningkatan imunitas melalui asupan nutrisi yang lebih baik mungkin merupakan faktor yang menentukan. Nutrisi seperti vitamin D menunjukkan peran penting dalam fungsi imunitas tubuh, namun masih sedikit yang diketahui tentang peran vitamin D dalam mencegah infeksi dan kematian pada COVID-19 (Ali N, 2020).

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak, diklasifikasikan sebagai sekosteroid dan memiliki struktur molekul mirip steroid. Dua bentuk yang utama adalah kolekalsiferol (vitamin D3) yang dihasilkan oleh radiasi 7,8-dehidrokolesterol pada kulit manusia oleh sinar ultraviolet B (UVB) dan

ergokalsiferol (vitamin D₂) yang diperoleh melalui diet yang dihasilkan oleh radiasi secara artifisial dengan sinar ultraviolet. Vitamin D memiliki mekanisme berbeda dalam mengurangi risiko infeksi virus, dalam hal ini Vitamin D menggunakan tiga fungsi, yaitu: sebagai penghalang fisik, kekebalan alami seluler, dan kekebalan adaptif (Rondanelli et al, 2018) (Ginanjar E, 2007).

Vitamin D merupakan bagian dari sistem endokrin untuk pemeliharaan kadar kalsium serum dengan meningkatkan plasma kalsium terionisasi ke kisaran normal melalui tiga mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama, yang tidak membutuhkan Paratiroid hormone (PTH), adalah peran Vitamin D dalam merangsang penyerapan kalsium dan fosfat secara langsung oleh usus, dimana aktivitas terbesarnya terjadi di duodenum dan jejunum. Pada mekanisme kedua, Vitamin D memainkan peran penting dalam mobilisasi kalsium dari tulang, proses ini membutuhkan PTH. menginduksi pembentukan dan aktivasi osteoklas yang berfungsi dalam mobilisasi kalsium dari tulang. Singkatnya, Vitamin D memfasilitasi pembentukan osteoklas dengan merangsang sekresi protein yang disebut aktivator reseptor, yang pada gilirannya bertanggung jawab untuk osteoklastogenesis dan resorpsi tulang. Pada mekanisme ketiga, Vitamin D bersama dengan PTH menstimulasi reabsorpsi kalsium di tubulus distal ginjal dan memastikan terjadinya retensi kalsium oleh ginjal ketika kalsium diperlukan kembali oleh tubuh. (Ross et al, 2019)

Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan penurunan penyerapan kalsium di usus sehingga mengakibatkan berkurangnya kalsium dalam darah

yang akan mengaktifkan sensor kalsium di kelenjar paratiroid, akibatnya akan terjadi peningkatan sekresi PTH (hiperparatiroid sekunder). Hormon ini kemudian akan mempertahankan kadar serum kalsium pada kisaran normal dengan cara melepaskan kalsium yang disimpan dalam tulang dan resorpsi kalsium oleh ginjal. Dengan demikian, defisiensi vitamin D yang bersifat akut biasanya disertai dengan kadar kalsium dan fosfor darah yang normal, tingkat ekskresi kalsium urin 24 jam rendah, dan kadar total 25(OH)D yang rendah. Pasien dengan defisiensi vitamin D yang parah dan sudah berlangsung lama dapat mengalami hipokalsemia dan/atau hipofosfatemia (Kennel et al, 2010).

Sebuah review terbaru juga menyatakan peran vitamin D dalam menurunkan risiko infeksi dan mortalitas COVID-19, dinyatakan juga bahwa orang yang berisiko terkena influenza dan COVID-19 dipertimbangkan untuk mengonsumsi 10.000 IU / hari vitamin D3 selama beberapa minggu untuk meningkatkan konsentrasi 25-hydroxy vitamin D (25 (OH) D) dengan cepat, diikuti dengan 5.000 IU / hari. Tujuannya adalah untuk meningkatkan konsentrasi 25 (OH) D di atas 40–60 ng / mL (100–150 nmol / L). Untuk pengobatan orang yang terinfeksi COVID-19, dosis vitamin D3 yang lebih tinggi mungkin berguna (William et al, 2020). Studi observasional sebelumnya melaporkan hubungan yang kuat antara konsentrasi serum 25 (OH) D yang rendah dalam darah dan kerentanan terhadap infeksi saluran pernapasan akut (Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al , 2006). Dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 25 studi terkontrol acak, Martineau et al. menggambarkan

bahwa vitamin D dapat melindungi terhadap infeksi saluran pernapasan (Martineau et al, 2017).

Dalam ulasan literatur, tentang kemungkinan peran vitamin D dalam pencegahan infeksi virus influenza, Gruber-Bzura memperhatikan bahwa data tersebut masih menimbulkan kontroversi (Gruber-Bzura, 2018). Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) memberikan pengaruh yang nyata pada sumbu Angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) dengan menurunkan ekspresi ACE-2. ACE-2 adalah reseptor sel host yang bertanggung jawab terhadap infeksi oleh SARS-CoV-2. Hal ini mungkin menyebabkan risiko infeksi yang lebih tinggi. (Cui C et al, 2019).

Evaluasi suplementasi vitamin D sebagai terapi adjuvant bisa berarti secara klinis dan ekonomis dalam penanganan COVID-19. Intervensi empiris bersama vitamin D adalah sebuah keputusan klinis yang dapat dibenarkan untuk meningkatkan kadar serum vitamin D dan menurunkan resiko gangguan pada system imunitas. Peningkatan level 25 (OH) D dalam darah membuka kemungkinan untuk memperlambat perkembangan penyakit atau bahkan meningkatkan kelangsungan hidup pasien. (Ebadi M, Montana L A, 2020)

Hipotesis dalam penelitian bahwa adanya perbedaan kadar vitamin D dalam darah pasien COVID-19 konfirmasi asimtomatis dengan kadar vitamin D dalam dalam darah pasien COVID-19 Konfirmasi simtomatis. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menilai kadar vitamin D pada penderita COVID-19 di Makassar khususnya dan membandingkan kadar vitamin D pada pasien COVID 19 konfirmasi asimtomatis dengan pasien COVID-19 konfirmasi simtomatis.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana kadar vitamin D dalam darah pasien dengan COVID-19 konfirmasi Di Makassar?
2. Bagaimana perbandingan kadar vitamin D pada pasien COVID-19 konfirmasi asimtomatis dengan pasien COVID-19 konfirmasi simtomatis di Makassar?

C. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui Perbandingan Kadar vitamin D dalam darah pasien COVID-19 asimptomatik (tanpa gejala) dan simptomatik (bergejala)

b. Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui kadar vitamin D pada pasien COVID-19 konfirmasi asimtomatis di Makassar
- 2 Mengetahui kadar vitamin D pada pasien COVID-19 konfirmasi simtomatis di Makassar
- 3 Mengetahui perbandingan kadar vitamin D pada pasien COVID-19 konfirmasi asimtomatis dengan pasien COVID-19 konfirmasi simtomatis di Makassar

D. Manfaat Penelitian

a. Manfaat Keilmuan :

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar vitamin D pada pasien konfirmasi COVID-19 di Makassar.
2. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian mengenai jumlah suplementasi vitamin D yang diperlukan pada pasien COVID-19 konfirmasi di Makassar.

b. Manfaat Aplikasi :

Membantu klinisi dalam memutuskan perlu atau tidaknya pemberian suplementasi vitamin D selama perawatan pada pasien COVID-19 konfirmasi di Makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Vitamin D

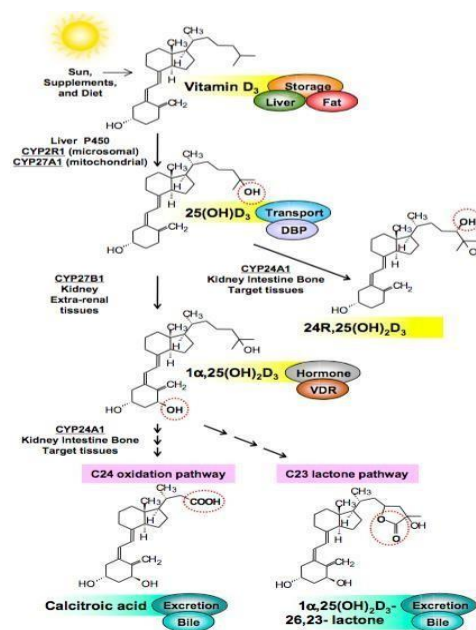
A. Definisi

Vitamin D yang juga dikenal dengan nama calcsiferol, merupakan vitamin larut lemak dan prohormon yang memiliki dua bentuk utama yaitu vitamin D2 (ergocalciferol) yang sebagian besar dibuat oleh manusia dan ditambahkan ke dalam makanan serta vitamin D3 (cholecalciferol) yang disintesis pada kulit manusia dari 7-dehydrocholesterol dan juga didapatkan dari makanan hewani (Dijk, et al. 2016).

Vitamin D bentuk D2 maupun D3 secara biologis didalam tubuh tidak aktif hingga mengalami dua reaksi hidrosilasi enzimatis. Reaksi yang pertama terjadi di hati yang dimediasi oleh 25-hydroxylase dan membentuk 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) atau dikenal sebagai calcsidiol. Reaksi yang kedua terjadi di ginjal, dimediasi oleh 1 α -hydroxylase (CYP27B1) yang membentuk 25(OH)D menjadi hormon biologik aktif disebut calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D). Gen 1 α -hydroxylase juga diekspresikan dalam beberapa jaringan ekstra renal, tetapi kontribusinya ke dalam formasi calcitriol masih belum diketahui. 25(OH)D yang merupakan prekursor dari calcitriol adalah bentuk utama vitamin D yang bersirkulasi dan berikatan secara spesifik dengan

plasma pembawa protein yang dikenal sebagai *vitamin D binding protein* (DBP). DBP juga mengangkut vitamin D dan calcitriol (Karras et al, 2018).

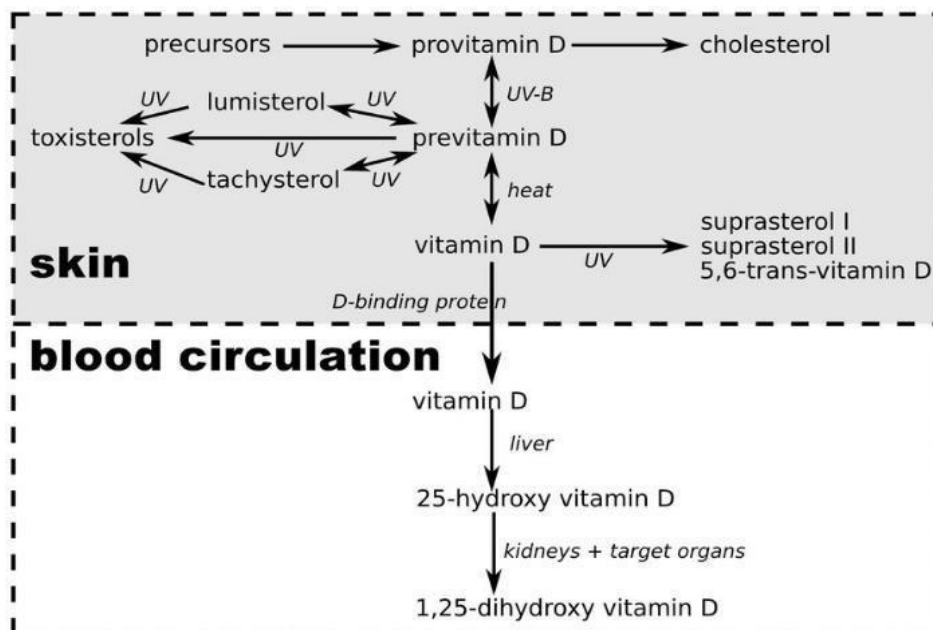
Calcitriol yang telah terikat dengan DBP kemudian akan di transport ke organ target serta terlibat dalam ekspresi gen pada level transkripsi dan akan berikatan dengan reseptor vitamin D yang terutama terletak pada inti sel target. Sintesis hormon ini diatur dengan sangat ketat utamanya melalui dua hormon yaitu hormone paratiroid (PTH) dan *fibroblast-like growth factor-23* (FGF-23) (Gil et al, 2018).



Gambar 1. Bagan aktivitas, asupan dan sintesis Vitamin D. (Jones et al, 2018)

Keracunan vitamin D tidak diakibatkan paparan sinar matahari yang berkepanjangan. Aktivasi termal dari previtamin D3 pada kulit

menimbulkan banyak zat lainnya seperti lumisterol dan tachysterol yang kemudian akan membatasi pembentukan vitamin D3 itu sendiri. Selain itu Vitamin D3 yang berlebihan juga akan kembali dihancurkan oleh sel dermal menggunakan paparan sinar matahari (UVB). Vitamin D3 juga dapat diubah menjadi bentuk nonaktif. Individu yang tinggal di kutub selama musim dingin dan awak kapal selam dengan paparan sinar UVB yang sangat terbatas tetap memiliki kadar 25(OH)D yang dapat terdeteksi dalam darahnya, yang mungkin didapatkan dari sumber makanan dan telah disintesis serta disimpan. (Rose et al, 2011, Wimalawansa et al, 2019).



Gambar 2. Proses Fotokimia dalam produksi dan pengaturan Vitamin D3 (Cholecalciferol) di kulit dan sirkulasi darah. (Dijk, A. Van *et al.* 2016)

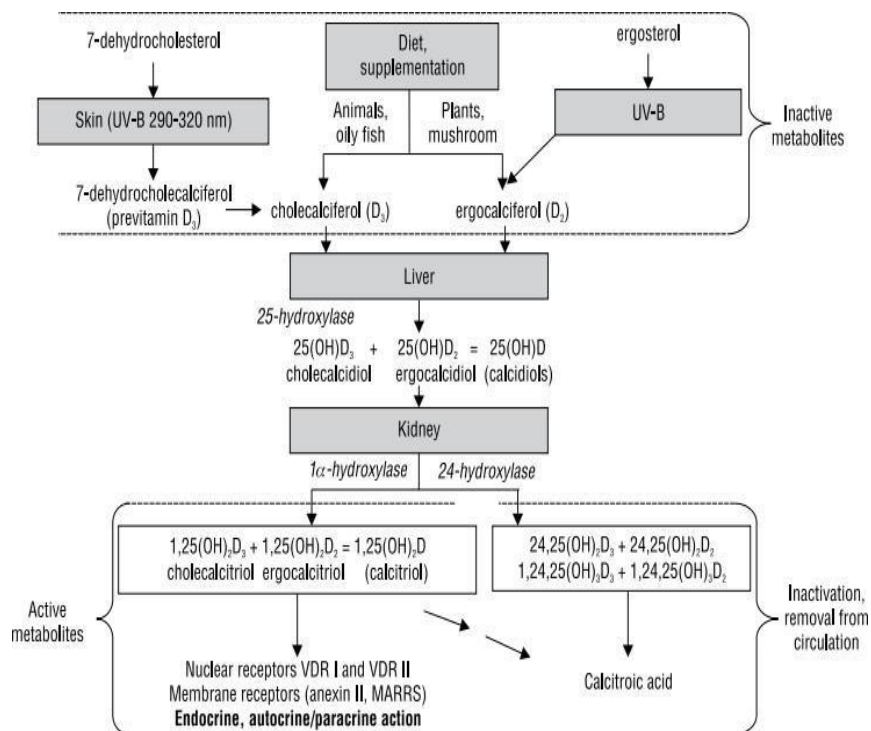
B. Metabolisme

Vitamin D diabsorpsi bersama dengan lemak lainnya dalam usus halus. Lemak di dinding lumen akan memicu pelepasan asam empedu dan enzim lipase pancreas yang mengemulsifikasi dan mendukung penyerapan vitamin D. Di dalam dinding usus, vitamin D, kolesterol, trigliserida, lipoprotein, dan lipid lainnya dibentuk menjadi kilomikron. Fraksi vitamin D yang baru terserap juga diangkut bersama asam amino dan karbohidrat ke dalam sistem porta untuk mencapai hati secara langsung, kemudian vitamin D ini akan ikut bergabung ke dalam kilomikron serta memasuki sirkulasi sitemik melalui jalur limfatik. Lipid kilomikron akan dimetabolisme di jaringan perifer khususnya di jaringan adiposa serta otot skeletal yang kaya akan enzim dan mengekspresikan lipoprotein lipase. Selama proses hidrolisis kilomikron trigliserida fraksi vitamin D yang terdapat dalam kilomikron juga akan dapat terserap oleh jaringan perifer ini. (Ross et al, 2019)

Vitamin D awalnya merupakan bentuk prohormon yang tidak aktif dan harus dimetabolisme dahulu menjadi bentuk hormonal yang aktif sebelum dapat berfungsi. Prohormone ini akan dilepaskan dari kulit atau dari sistem limfatik dan masuk kedalam sirkulasi darah dan bertahan didalam plasma selama kurang lebih 2-3 hari. Vitamin D kemudian dikonversi dihati menjadi calsidiol (25(OH)D), (25(OH)D₂) dan 25(OH)D₃) oleh 25 hydroxylase (CYP27A), 25(OH)D ini kemudian berikatan dengan DBP dan bersirkulasi di dalam darah dalam waktu

yang lebih lama yaitu 15-25 hari. 25(OH)D selanjutnya akan dimetabolisme di ginjal oleh 1 α -hydroxylase (CYP27B1) menjadi bentuk yang disebut calcitriol (1,25(OH)D) yang merupakan bentuk biologis dari vitamin D yang paling aktif namun memiliki masa paruh yang sangat singkat yaitu 3,5 – 21 jam (Bartoszewicz et al, 2013).

Metabolisme ini diatur oleh kadar kalsium dan fosfat melalui PTH serta hormon fosfatik (FGF23), yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfat. FGF23 bekerja menurunkan ekspresi transport sodium fosfat di ginjal dan menurunkan kadar serum calcitriol (Bartoszewicz et al, 2013).



Gambar 3. Proses metabolisme Vitamin D. (Bartoszewicz et al, 2013)

C. Ekskresi

Produk metabolisme vitamin D diekskresikan oleh empedu ke feses dan sangat sedikit yang terbuang melalui urin karena terjadi proses penyerapan kembali vitamin D di ginjal (Ross *et al*, 2019).

D. Fungsi dan Fisiologi Vitamin D

Fungsi dominan vitamin D dalam bentuk hormonal (calcitriol atau 1,25-dihidroksivitamin D) adalah meningkatkan kadar kalsium plasma dan fosfat, yang diperlukan untuk mineralisasi tulang. Selanjutnya, peningkatan kalsium plasma juga diperlukan untuk kegiatan di *neuromuskular junction* serta vasodilatasi, transmisi saraf, dan sekresi hormon. Calcitriol berfungsi sebagai bagian dari sistem endokrin untuk pemeliharaan kadar kalsium serum dengan meningkatkan plasma kalsium terionisasi ke kisaran normal melalui tiga mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama, yang tidak membutuhkan PTH, adalah peran calcitriol dalam merangsang penyerapan kalsium dan fosfat secara langsung oleh usus, dimana aktivitas terbesarnya terjadi di duodenum dan jejunum. Pada mekanisme kedua, calcitriol memainkan peran penting dalam mobilisasi kalsium dari tulang, proses ini membutuhkan PTH. Calcitriol menginduksi pembentukan dan aktivasi osteoklas yang berfungsi dalam mobilisasi kalsium dari tulang. Singkatnya, calcitriol memfasilitasi pembentukan osteoklas dengan merangsang sekresi protein yang disebut aktivator reseptor, yang pada gilirannya bertanggung jawab untuk osteoklastogenesis dan resorpsi

tulang. Pada mekanisme ketiga, calcitriol bersama dengan PTH menstimulasi reabsorpsi kalsium di tubulus distal ginjal dan memastikan terjadinya retensi kalsium oleh ginjal ketika kalsium diperlukan kembali oleh tubuh. (Ross et al, 2019)

Defisiensi vitamin D akan menyebabkan penurunan penyerapan kalsium di usus sehingga mengakibatkan berkurangnya kalsium dalam darah yang akan mengaktifkan sensor kalsium di kelenjar paratiroid, akibatnya akan terjadi peningkatan sekresi PTH (hiperparatiroid sekunder). Hormon ini kemudian akan mempertahankan kadar serum kalsium pada kisaran normal dengan cara melepaskan kalsium yang disimpan dalam tulang dan resorpsi kalsium oleh ginjal. Dengan demikian, defisiensi vitamin D yang bersifat akut biasanya disertai dengan kadar kalsium dan fosfor darah yang normal, tingkat ekskresi kalsium urin 24 jam rendah, dan kadar total 25(OH)D yang rendah. Pasien dengan defisiensi vitamin D yang parah dan sudah berlangsung lama dapat mengalami hipokalsemia dan/atau hipofosfatemia (Kennel et al, 2010).

Berbagai penelitian genetika, nutrisi dan epidemiologi, serta bukti ilmiah terbaru yang berkaitan dengan defisiensi vitamin D tidak hanya berhubungan dengan gangguan dari homeostasis kalsium tetapi juga banyak yang berkaitan dengan hipertensi, fungsi otot, imunitas dan kemampuan menahan infeksi, penyakit autoimun dan kanker. Pada bagian ini akan sedikit dibahas tentang peran vitamin D selain dari

perannya secara klasik untuk memelihara homeostasis kalsium dan sistem skeleton. (Dusso et al, 2005)

Vitamin D berperan dalam sistem imunitas bawaan. Makrofag yang teraktivasi oleh infeksi mikroorganisme akan memicu produksi lokal kalsiferol. Zat ini kemudian akan menstimulasi ikatan vitamin D reseptor (VDR)- retinoid X reseptor (RXR) yang terdapat pada sel makrofag tersebut dan selanjutnya akan berikatan dengan vitamin D reseptor element (VDRE) yang terdapat pada DNA. Ikatan kompleks ini akan meningkatkan produksi cathelicidin inaktif seperti human cationic antimicrobial peptide-18 (hCAP-18) yang kemudian mengalami pembelahan sehingga menjadi cathelicidin bentuk aktif seperti leucine-leucine-37 (LL37). (Kamen DL, 2006)

Cathelicidin merupakan antimikroba yang memiliki kemampuan melawan bakteri gram positif dan negatif, virus maupun jamur. Cathelicidin berperan penting terhadap respon imunitas bawaan pada bagian mukosa respirasi dan gastrointestinal. Beberapa literatur mengatakan bahwa berkurangnya produksi cathelicidin menyebabkan proses infeksi pada daerah mukosa dan kulit cenderung akan lebih mudah terjadi. (Kamen DL, 2006).

Invasi mikroorganisme juga akan memicu toll-like receptors spesifik (TLR 2/1) sehingga akan menghasilkan peningkatan produksi VDR dan enzim 1-alfahidroksilase cytochrome P450 enzyme

(CYP27b1). Hal ini menyebabkan peningkatan produksi cathelicidin. Dijelaskan bahwa 1- α -hidroksilase merupakan enzim yang mengkonversi 25(OH)D menjadi bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)D). Proses di atas dapat terjadi apabila substrat 25(OH)D sebagai hasil metabolisme di hati. (Kamen DL, 2006).

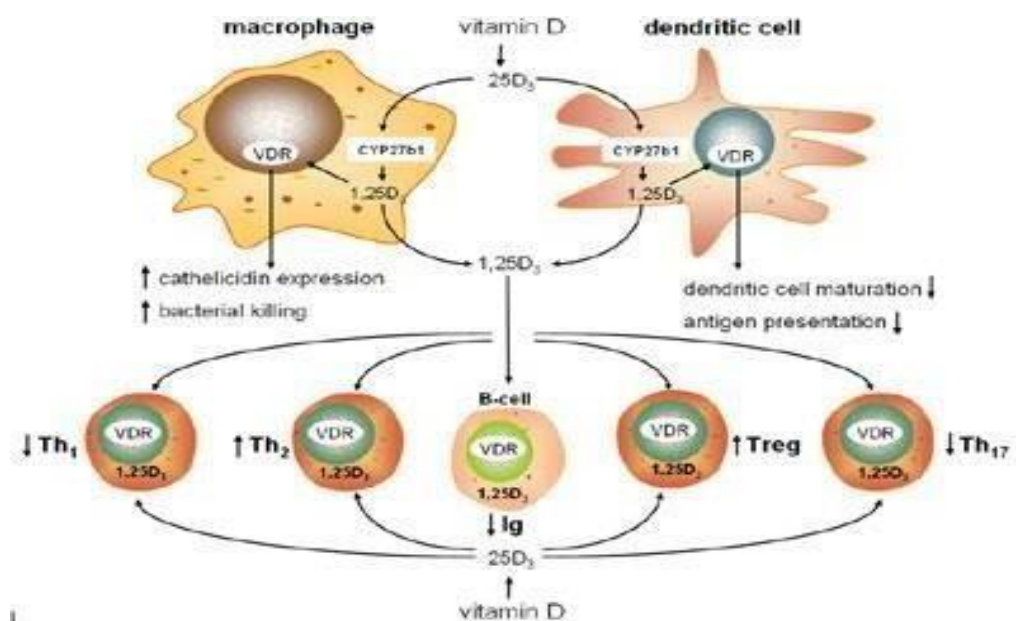
Pada sistem Imunitas didapat antigen-presenting cell (APC) terutama sel dendritik sangat berperan penting pada proses awal terjadinya imunitas humoral. Interaksi antara sel dendritik dengan sel T akan mengaktifkan sel T dan melepaskan berbagai sitokin inflamasi. Target utama vitamin D adalah sel dendritik dengan tujuan menekan sistem imun tubuh yang berlebihan sehingga akhirnya terjadi keseimbangan sistem imun. Vitamin D menurunkan ekspresi molekul kostimulator cluster of differentiation 40 (CD40), CD80 dan CD86 yang berada di permukaan sel dendritik. CD80 dan CD86 atau yang dikenal dengan istilah protein B7 merupakan protein kostimulator yang memberikan sinyal kepada sel T. Protein B7 akan berikatan dengan reseptor CD28 yang berada di permukaan sel Th0. Penurunan ekspresi B7 terhadap CD28 tidak akan menyebabkan aktivasi sel Th0 menjadi sel T spesifik walaupun terdapat sinyal T-cell receptor (TCR) yang kuat. (Abbas, 2006)

Penurunan ekspresi B7 oleh vitamin D menyebabkan interaksi antara sel dendritik dan sel T kurang baik sehingga akan menurunkan produksi interleukin (IL)-2. Sitokin IL-2 memiliki peran untuk

mengaktifkan diferensiasi sel T helper (Th) 0 menjadi 2 tipe yaitu Th1 dan Th2. Diferensiasi kearah Th1 maupun Th2 dipengaruhi oleh jenis antigen. Vitamin D menjaga keseimbangan antara Th1 dan Th2, dikatakan bahwa keseimbangan tersebut merupakan respon imun tubuh yang baik. (Abbas, 2006)

E. Hipotesis peranan Vitamin D dalam pencegahan COVID-19

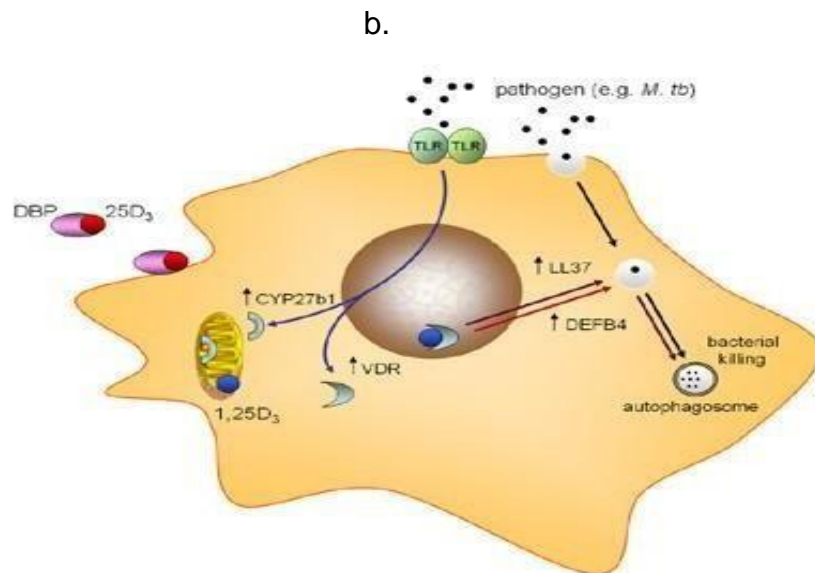
Selain efek klasiknya pada tulang rangka, vitamin D adalah pengatur dari respons fisiologis penting lainnya. Yang menonjol di antara efek-efek ini adalah interaksi antara vitamin D dan sistem kekebalan tubuh (Gambar 4) (Bacchetta et al. 2013).



Gambar 4. Vitamin D dan kekebalan bawaan dan adaptif.

Kultur monosit manusia menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada pasien yang mengalami defisiensi vitamin D

meningkatkan produksi protein antibakteri cathelicidin setelah aktivasi imun dari monosit (Gambar 5). Berbeda dengan efek vitamin D pada kerangka, induksi cathelicidin oleh vitamin D telah terbukti disebabkan oleh induksi lokal, monosit, ekspresi 1 α -hidroksilase (CYP27B1), enzim pengaktif vitamin D (Chun et al.2012, Fabri etal, 2011)



Gambar 5. Kerja antibakteri vitamin D

Vitamin D adalah hormon sekosteroid, bentuk aktif dari (1,25-dihidroksi vitamin D) yang berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) (Hosseini-nezhad et al, 2013). Bentuk akhir ini kemudian ditranslokasi ke dalam inti sel, di mana ia bergabung dengan reseptor X retinoid (RXR). Kompleks heterodimer RXR-VDR akhirnya berinteraksi dengan DNA di bagian yang disebut sebagai Vitamin D Response Elements (VDRE) yang terletak di daerah gen promotor, yang menyebabkan penekanan ekspresi gen (A. Hosseini-nezhad, M.F. Holick, 2013). Ini adalah cara vitamin D secara teoretis mengurangi risiko infeksi dan

mortalitas COVID-19 melalui, setidaknya, tiga mekanisme: (i) pengaturan sistem renin-angiotensin (RAS), (ii) imunitas seluler dan imunitas adaptif, dan (iii) mengurangi badai sitokin (Grant et al, 2020).

Pertama, vitamin D mengurangi permeabilitas paru-paru pada model hewan dengan gejala acute respiratory distress syndrome (ARDS) dengan cara memodulasi aktivitas RAS dan ekspresi ACE2 (Yuan et al, 2007). Tindakan ini sangat penting karena SARS-CoV-2 dilaporkan menggunakan ACE2 sebagai reseptor utama untuk menginfeksi sel inang. ACE2 diekspresikan di banyak organ, terutama di sel-sel epitel alveolar paru. Dalam COVID-19, downregulasi ACE2 mengarah pada reaksi inflamasi berantai, badai sitokin (yaitu generasi kedua sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi oleh sistem imun bawaan) dan ARDS yang mematikan (Ahn et al, 2020). Sebaliknya, penelitian pada tikus dengan ARDS yang diinduksi secara kimiawi melaporkan bahwa pemberian vitamin D meningkatkan tingkat mRNA dan protein ACE2. Tikus yang dilengkapi dengan vitamin D menunjukkan gejala ARDS yang lebih ringan dan perubahan pada paru-paru dibandingkan dengan kontrol (Yang et al, 2016).

Kedua, banyak penelitian telah menggambarkan efek antivirus dari vitamin D, yang bertindak baik dengan induksi peptida antimikroba dengan aktivitas antivirus langsung terhadap virus melalui efek imunomodulator dan anti-inflamasi (Fabri et al, 2020)(Olson et al, 2018). Yang terakhir ini mungkin penting dalam COVID-19 untuk

meminimalkan badai sitokin. Vitamin D dapat mencegah ARDS dengan mengurangi produksi sitokin Th1 pro-inflamasi, seperti tumor necrosis factor α dan interferon γ , Ini juga meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi oleh makrofag (Fabri et al, 2020)(Olson et al, 2018).

Ketiga, vitamin D menstabilkan hambatan fisik. Mereka terdiri dari sel-sel yang bergabung erat untuk mencegah invasi virus mencapai jaringan yang sensitif terhadap infeksi. Meskipun virus mengubah integritas sambungan sel, yang mendukung infeksi virus ke sel, vitamin D berkontribusi pada pemeliharaan fungsional seluler, gap atau sambungan dan adherens antar sel melalui E-cadherin (Grant et al, 2020).

F. Pengukuran dan Nilai Normal

Vitamin D yang didapatkan dari makanan maupun yang diproduksi oleh kulit akan segera diubah menjadi serum 25 (OH) D dan hanya sebagian kecil yaitu sekitar 1 diantara 3 molekul yang diubah menjadi metabolit aktif 1,25 (OH) D. Dengan demikian, pengukuran kadar total 25 (OH) D merupakan pengukuran terbaik untuk menilai cadangan vitamin D dalam tubuh.(Boillon et al, 2018)

1,25 (OH) D yang langsung bekerja di organ target tidak digunakan sebagai tolak ukur kecukupan vitamin D oleh karena : (Boillon et al, 2018)

1. Waktu paruh 1,25 (OH) D di dalam darah sangat singkat hanya sekitar 4-6 jam jika dibandingkan dengan 25 (OH) D yang selama 2-3 minggu.
2. Kadar 1,25 (OH) D di dalam darah ribuan kali lipat lebih rendah dibandingkan dengan kadar 25 (OH) D karena 99% 1,25 (OH) D berikatan dengan *vitamin D binding protein* (DBP) dan albumin
3. Hormon paratiroid memiliki kemampuan untuk meningkatkan produksi 1,25 (OH) D sebagai respon terhadap kalsium yang kurang akibat kekurangan 25 (OH) D sehingga dalam keadaan insufisiensi maupun defisiensi vitamin D, kadar 1,25 (OH) D dapat tetap normal bahkan meningkat

Kekurangan vitamin D yang berisiko menyebabkan defisiensi vitamin D, dapat diketahui dengan pemeriksaan kadar vitamin D dalam darah. Jumlah vitamin D seseorang dapat diketahui dengan nilai kadar vitamin D dalam darah melalui pengukuran kadar 25-hydroxyvitamin D dalam darah. Kadar 25-hydroxyvitamin D dalam darah dibagi menjadi tiga golongan: kadar > 30 ng/mL (75 nmol/L) digolongkan normal; kadar 20–30 ng/mL (50-75 nmol/L) digolongkan sebagai insufisiensi vitamin D; sedangkan kadar < 20 ng/mL (< 50 nmol/L) digolongkan sebagai defisiensi vitamin D (Niruban et al, 2015).

G. Faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D dalam tubuh

Terdapat beberapa factor yang mempengaruhi kadar Vitamin dalam tubuh, Yaitu;

1. Asupan vitamin D dari makanan

Sangat sedikit makanan yang mengandung vitamin D alamiah, sumber terbesar berasal dari lemak ikan seperti salmon, tuna, marakel dan minyak yang berasal dari hati ikan. Pada hewan lain seperti hati sapi, keju, kuning telur mengandung sedikit vitamin D. Hewan adalah sumber vitamin D3, sedangkan vitamin D2 berasal dari beberapa jenis jamur. Di Amerika Serikat makanan siap saji sudah ditambahkan vitamin D, susu misalnya selalu ditambahkan 100 IU pergelas termasuk makanan siap saji. Berbagai multivitamin mengandung vitamin D3 plain (vitamin D standar) saat ini tersedia di pasaran, sebagai suplemen nutrisi. Di samping itu, sekarang telah tersedia pula vitamin D3 yang sudah terhidroksilasi berupa kalsitriol dan al fakalsidol. Kalsitriol merupakan vitamin D3 aktif (sudah mengalami hidrosilasi sempurna) yang dapat langsung bekerja berikatan dengan reseptor vitamin D di usus sehingga dapat meningkatkan absorpsi kalsium di usus. Al fakalsidol merupakan analog aktif sintetik vitamin D yang telah terhidroksilasi, yang secara fisiologik akan berlangsung di ginjal hanya setelah proses hidrosilasi di hati. (Fabri et al, 2011)(Robson et al, 1990)

2. Paparan sinar matahari

Sebuah penelitian menyatakan risiko mengalami defisiensi vitamin D tiga kali lebih tinggi pada orang yang menggunakan pakaian panjang dan tertutup di luar selama musim panas. Penggunaan pakaian panjang dan tertutup berhubungan untuk mengurangi paparan sinar matahari. Seperti yang diketahui, menghindari paparan sinar matahari termasuk faktor risiko defisiensi vitamin D¹². Selain itu, sebuah penelitian di Timur Tengah mengatakan status vitamin D menunjukkan variasi yang lebih tinggi dengan adanya hubungan yang signifikan antara cara berpakaian wanita dan laki-laki, dimana laki-laki mempunyai kadar 25(OH)D yang lebih tinggi dibanding wanita yang menggunakan pakaian tertutup serta berkerudung (Dancer et al, 2015). Kekurangan paparan sinar matahari dapat disebabkan karena aktivitas yang mengharuskan untuk sedikit berada di luar ruangan seperti pekerjaan di dalam ruangan. Pekerjaan di luar ruangan pun juga berisiko terkena defisiensi vitamin D apabila tidak diimbangi dengan asupan makanan vitamin D yang adekuat. Jika pada lansia paparan sinar matahari yang kurang akibat keterbatasan mobilitas. Paparan sinar matahari sebesar satu satuan minimal erythemal dose (MED) yaitu mulai munculnya kemerahan yang ringan di kulit, sudah dapat meningkatkan konsentrasi vitamin D yang setara dengan

suplementasi 10.000 –20.000 IU. Intensitas UVB sinar matahari adalah rendah pada pukul 07.00 pagi, meningkat pada jam-jam berikutnya sampai dengan pukul 11.00; setelah pukul 11.00 intensitas ini relatif stabil dan tinggi sampai dengan pukul 14.00 untuk kemudian menurun, dan pada pukul 16.00 mencapai intensitas yang sama dengan pada pukul 07.00. Penelitian oleh Holick melaporkan bahwa waktu pajanan yang dibutuhkan pada intensitas 1 MED/jam adalah $\frac{1}{4} \times 60$ menit atau sama dengan 15 menit. (Lo et al, 1985)(Tsiaras et al, 2011)

3. Usia

Pada saat memasuki lansia, faktor usia mempengaruhi defisiensi vitamin D yang semakin meningkat dimana kemampuan tubuh untuk memproduksi vitamin D semakin menurun. Hal ini disebabkan karena penyerapan sinar matahari yang penting untuk produksi vitamin D berkurang, seiring dengan proses degenerasi kulit pada lansia sehingga kulit tidak dapat mensintesis vitamin D secara efisien. Selain itu, kebiasaan lansia yang sering menghabiskan waktu lebih banyak di dalam ruangan karena terbatasnya mobilitas, dan asupan vitamin D yang kurang. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa banyak lansia di Amerika Serikat mengalami fraktur pada pinggul dengan kadar serum yang dimiliki sebesar (Lo et al, 1985)

4. Warna kulit

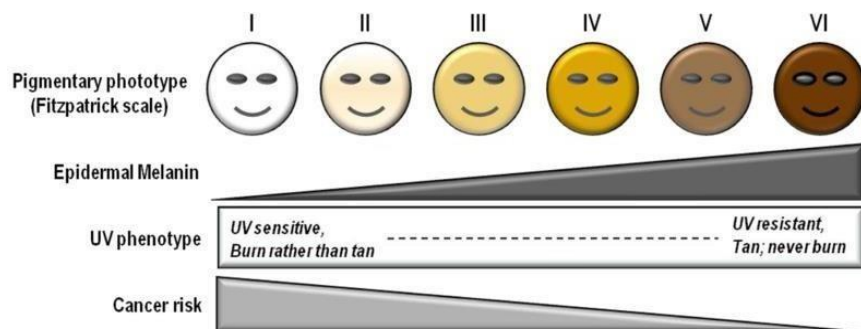
Melanin pigmen dalam jumlah yang besar pada lapisan epidermal menghasilkan kulit yang gelap dan mengurangi kemampuan kulit untuk memproduksi vitamin D dari sinar matahari. Berbagai penelitian melaporkan secara konsisten bahwa rendahnya kadar serum 25(OH)D seseorang dengan kulit yang berwarna gelap mempunyai dampak kesehatan yang signifikan. Kadar vitamin D yang direkomendasikan dari makanan dan atau suplemen akan menyediakan kebutuhan gizi individu dalam jumlah yang adekuat. (Lo et al, 1985)

Skala Fitzpatrick (juga disebut sebagai tes perbedaan kulit Fitzpatrick; atau skala fototip Fitzpatrick) adalah skema klasifikasi numerik untuk warna kulit manusia. Metode skala ini dikembangkan pada tahun 1975 oleh Thomas B. Fitzpatrick sebagai cara untuk memperkirakan respon dari berbagai jenis kulit terhadap sinar ultraviolet (UV). Skala Fitzpatrick menjadi metode yang diakui untuk penelitian dermatologis dalam pigmentasi kulit manusia. (Gupta et al, 2019)

Enam kategori skala Fitzpatrick:

1. Tipe I selalu terbakar, tidak bisa menjadi coklat (pucat; bintik-bintik).

2. Tipe II biasanya terbakar, sedikit terdapat bercak coklat
3. Tipe III (skor 14-20) kadang-kadang luka bakar ringan, warna coklat tidak merata
4. Tipe IV risiko terbakar sangat minim, lumayan mudah kulit menjadi coklat (coklat sedang)
5. Tipe V sangat jarang terbakar, kulit berwarna coklat tua
6. Tipe VI tidak pernah terbakar (coklat tua berpigmen dalam hingga coklat paling gelap)



Gambar 6. Skala Fitzpatrick. (Gupta et al, 2019)

5. Obesitas

Indeks Massa Tubuh ≥ 30 berhubungan dengan rendahnya kadar serum 25(OH)D dibandingkan dengan individu yang tidak obesitas. Orang-orang yang obesitas biasanya membutuhkan lebih besar asupan vitamin D untuk mencapai kadar 25(OH)D yang sebanding dengan berat yang ideal. Obesitas tidak mempengaruhi kapasitas kulit untuk mensintesis vitamin D, tetapi jumlah subkutan lemak yang lebih besar menyita

lebih banyak vitamin dan mengubah pelepasannya menjadi sirkulasi. Orang obesitas yang menjalani operasi gastric bypass dapat mengalami defisiensi vitamin D dari waktu ke waktu dengan tidak tercukupinya asupan vitamin D dari makanan atau suplemen. Dimulai dari bagian teratas usus halus dimana vitamin D diabsorpsi dibypass dan dibawa menjadi serum untuk penyimpanan lemak yang tidak dapat mengkompensasi dari waktu ke waktu.(Matsuoka et al, 1992)

B. NOVEL CORONA VIRUS 19 (COVID-19)

A. Virologi

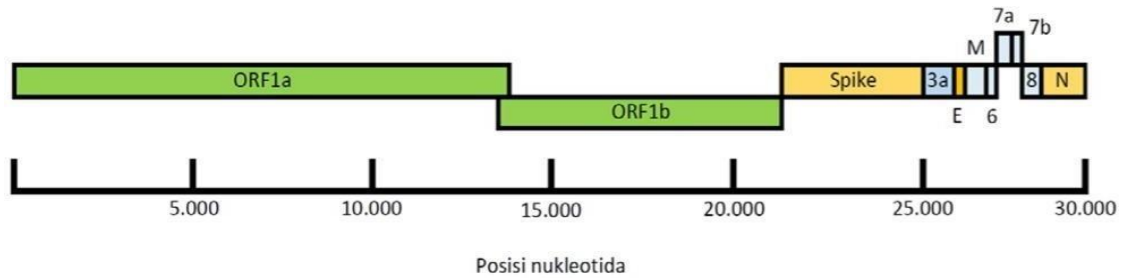
Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu alphacoronavirus 229E, alphacoronavirus NL63, betacoronavirus OC43, betacoronavirus HKU1, Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) (Riedel et al, 2019). Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah Severe Acute Respiratory Illness (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu

Sarbecovirus (Zhu et al, 2020). Atas dasar ini, International Committee on Taxonomy of Viruses mengajukan nama SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al, 2020).

Struktur genom virus ini memiliki pola seperti coronavirus pada umumnya (Gambar 6). Sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia. Mamalia dan burung diduga sebagai reservoir perantara. Pada kasus COVID-19, trenggiling diduga sebagai reservoir perantara. Strain coronavirus pada trenggiling adalah yang mirip genomnya dengan coronavirus kelelawar (90,5%) dan SARS-CoV-2 (91%). Genom SARS-CoV-2 sendiri memiliki homologi 89% terhadap coronavirus kelelawar ZXC21 dan 82% terhadap SARS-CoV (Zhang et al, 2020).

Hasil pemodelan melalui komputer menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki struktur tiga dimensi pada protein spike domain receptor-binding yang hampir identik dengan SARS-CoV. Pada SARS-CoV, protein ini memiliki afinitas yang kuat terhadap ACE2. Pada SARS-CoV-2, data in vitro mendukung kemungkinan virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE2. Studi tersebut juga menemukan bahwa SARS-CoV-2 tidak menggunakan reseptor coronavirus lainnya seperti

Aminopeptidase N (APN) dan Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)
(Zhang et al, 2020).



Gambar 7. Struktur genom virus. ORF: open reading frame, E: envelope, M: membrane, N: nucleocapsid.

b. Transmisi

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif dan lebih cepat. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol (dihasilkan melalui nebulizer) selama setidaknya 3 jam (Zhang et al, 2020). WHO memperkirakan reproductive number (R₀) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun, studi lain memperkirakan R₀ sebesar 3,28 . SARS-CoV-2 telah terbukti dapat juga menginfeksi saluran cerna berdasarkan hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum, dan rektum. Virus dapat terdeteksi di feses, bahkan ada 23% pasien yang dilaporkan virusnya tetap terdeteksi dalam feses walaupun sudah tak terdeteksi pada sampel

saluran napas. Kedua fakta ini menguatkan dugaan kemungkinan adanya transmisi secara fekal-oral (Xiao et al, 2020).

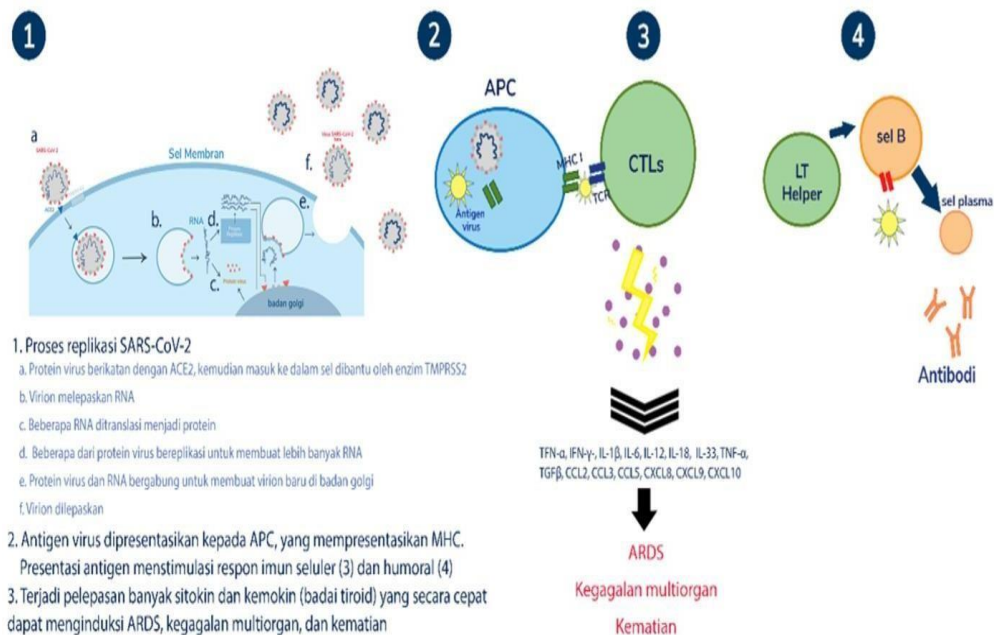
Patogenesis

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi cara kerjanya diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada envelope spike virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian berikutnya membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Gorbalenya et al, 2020)(Van Doremalen et al, 2020).

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum

endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Van Doremalen et al, 2020).

Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga clathrin-independent dan clathrin-independent endocytosis yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu. Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Li et al, 2009).



Gambar 8. Skema replikasi dan patogenesis virus, diadaptasi dari berbagai sumber (Gorbalenya et al. 2020, Zhang et al. 2020, Zhang et al. 2020, Xiao et al. 2020, Van Doremalen et al. 2020, Li et al. 2020.)

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke antigen presentation cells (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang

dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus (Zhang et al, 2020). Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen. Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki pattern recognition receptors (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV (Zhang et al, 2020, Fan et al, 2009)

- Respons Imun pada pasien COVID-19 dengan Klinis Ringan
Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat tergambar dari sebuah laporan kasus di Australia. Pada pasien tersebut didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke 7-9. Selain itu didapatkan peningkatan antibody secreting cells (ASCs) dan sel T helper folikuler di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala. Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara

progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+ dibandingkan kontrol sehat. Sel natural killer (NK) HLA-DR+CD3-CD56+ yang teraktivasi dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala (Thevarajan et al, 2020).

- Respons Imun pada pasien COVID-19 dengan Klinis Berat

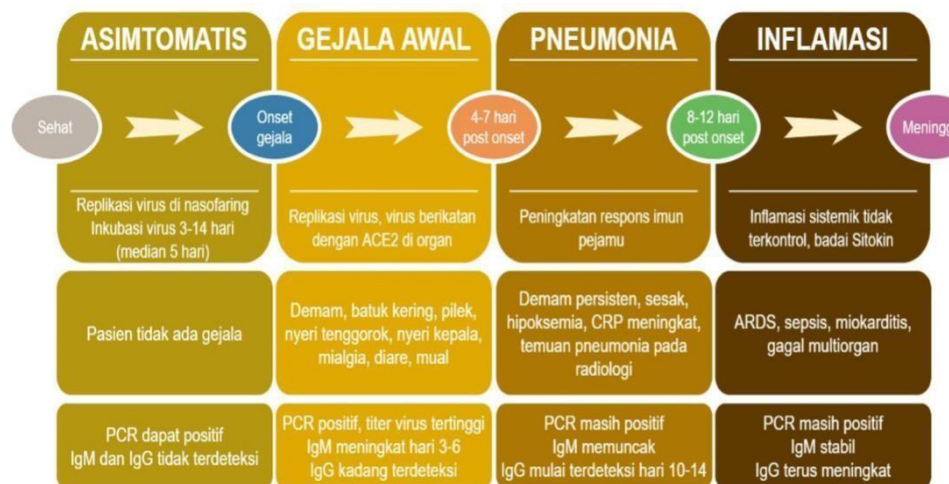
Perbedaan profil imunologi antara kasus COVID-19 ringan dengan berat bisa dilihat dari suatu penelitian di China. Penelitian tersebut mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan C-reactive protein juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat. Laporan kasus lain pada pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan

penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi (Thevarajan et al, 2020)(Xu et al, 2020). ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2 adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10) seperti terlihat pada Gambar 8. Granulocyte-colony stimulating factor, interferon- γ -inducible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, dan macrophage inflammatory protein 1 alpha juga didapatkan peningkatan. Respons imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional (Fan et al, 2009)(Thevarajan et al, 2020)

C. Manifestasi Klinis.

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan seperti flu

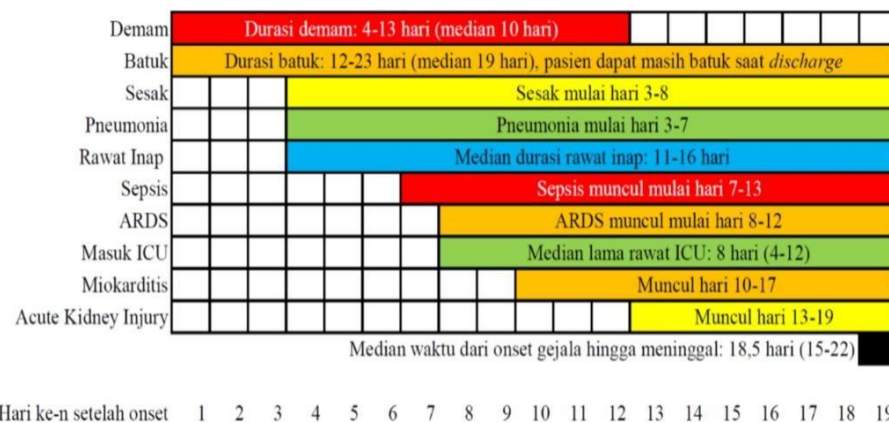
like syndrome, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi asimtomatik belum diketahui. Viremia dan viral load yang tinggi dari swab nasofaring pada pasien yang asimtomatik telah dilaporkan (WHO, 2020).



Gambar 9. Skema perjalanan penyakit COVID-19

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini

pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Gambar 8) (Van Doremalen et al, 2020)(Xu et al, 2020). Gambar 9 menunjukkan perjalanan penyakit pada pasien COVID-19 yang berat dan onset terjadinya gejala dari beberapa laporan (WHO 2020, Zhou et al, 2020)



Gambar 10. Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat. (Fan et al. 2009, Thevarajan et al. 2020, Xu et al. 2020, WHO 2020, Zhou et al. 2020)

D. Pemeriksaan Penunjang

1. pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah,

hemostasis, laktat, dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Trombositopenia juga kadang dijumpai, sehingga kadang diduga sebagai pasien dengue. Yan, dkk. Di Singapura melaporkan adanya pasien positif palsu serologi dengue, yang kemudian diketahui positif COVID-19. Karena gejala awal COVID-19 tidak khas, hal ini harus diwaspadai (Yan et al, 2020). Profil temuan laboratorium pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 1.

Studi	Frekuensi (%) atau nilai median (minimum-maksimum)							
	Guan, dkk. ⁴⁹	Chen J, dkk. ⁵⁸	Huang C, dkk. ³	Young, dkk. ⁵⁹	Wang D, dkk. ⁶⁰	Mo, dkk. ⁶¹	Xu dkk. ⁶²	Arentz M, dkk. ⁶³
Subjek	1.099	249	41	18	138	155	62	21 (kritis)
Lokasi	China	Shanghai	Wuhan	Singapura	Wuhan	Wuhan	Zhejiang	Washington
Temuan Klinis								
Demam	43,4	87,1	98	72	98,6	81,3	77	52,4
Batuk	67,8	36,5	76	83	59,4	62,6	81	47,6
Pilek	4,8	6,8	-	6	-	-	-	-
Nyeri tenggorok	13,9	6,4	-	61	17,4	-	-	-
Fatigue	38,1	15,7	44	-	69,6	73,2	52	-
Nyeri kepala	13,6	11,2	8	-	6,5	9,8	34	-
Sesak	18,7	7,6	55	11	31,2	32,3	3	76,2
Diare	3,8	3,2	3	17	10,1	4,5	8	-
Temuan Laboratorium								
Leukosit (/mm ³)	4.700	4.710 (3.800-5.860)	6.200 (4.100-10.500)	4.600 (1.700-6.300)	4.500 (3.300-6.200)	4.360 (3.300-6.030)	4.700 (3.500-5.800)	9.365 (2.890-16.900)
Limfosit absolut (/mm ³)	1.000	1.120 (790-1.490)	800 (600-1.100)	1.200 (800-1.700)	800 (600-1.100)	900 (660-1.100)	1.000 (800-1.500)	889 (200-2.390)
Platelet (/mm ³)	168.000	-	164.000	-	163.000	170.000	176.000	215.000
ALT (U/L)	↑ 21,3%	23 (15-33)	32 (21-50)	-	24 (16-40)	23 (16-38)	22 (14-34)	273 (14-4.432)
AST (U/L)	↑ 22,2%	25 (20-33)	34 (26-48)	-	31 (24-51)	32 (24-48)	26 (20-32)	108 (11-1.414)
Kreatinin serum (mg/dL)	↑ 1,6%	-	↑ 10%	-	0,8 (0,67-0,98)	0,8 (0,67-0,98)	0,81 (0,67-0,94)	1,45 (0,1-4,5)
Bilirubin total (mmol/L)	↑ 10,5%	-	11,7 (9,5-13,9)	-	9,8 (8,4-14,1)	-	-	0,6 mg/dL (0,2-1,1)
LED (mm/jam)	-	54 (33-90)	-	-	-	25 (14-47)	-	-
CRP (mg/L)	↑ 60,7% ≥ 10 mg/L	-	16,3 (0,9-97,5)	-	-	33 (16-74)	-	-
PCT ≥ 0,5 ng/mL	5,5%	-	8%	-	35,5% ≥ 0,05 ng/mL	0,05 (0,05-0,09)	0,04 (0,03-0,06)	1,8 (0,12-9,56)
Laktat (mmol/L)	-	1,4 (1,1-2,1)	-	-	-	-	-	1,8 (0,8-4,9)
IL-6 (pg/mL)	-	-	-	-	-	45 (17-96)	-	-
LDH (U/L)	↑ 41,0%	229 (195-291)	↑ 73% > 245 U/L	512 (285-796)	261 (182-403)	277 (195-404)	205 (184-260,5)	-
D-dimer	↑ 46,4%	-	0,5 mg/L (0,3-1,3)	-	203 ng/mL (121-403)	191 ng/mL (123-358)	0,2 mg/L (0,2-0,5)	-
hs Trop I	-	-	↑ 12%	-	6,4 pg/mL (2,8-18,5)	-	-	↑ 14%

Keterangan: Hb: hemoglobin; ALT: alanin aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; LED: laju endap darah; CRP: C-reactive protein; PCT: prokalsitonin; IL-6: interleukin-6; LDH: laktat dehidrogenase; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; hs Trop I: high-sensitivity cardiac troponin I.

Tabel 1. Profil klinis dan laboratorium pasien COVID-19

2. Pencitraan

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan Computed Tomography Scan (CTscan) toraks. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti opasifikasi ground-glass, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis. Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks. Studi dengan USG toraks menunjukkan pola B yang difus sebagai temuan utama. Konsolidasi subpleural posterior juga ditemukan walaupun jarang. Studi lain mencoba menggunakan 18F-FDG PET/CT, namun dianggap kurang praktis untuk praktik sehari-hari (Arentz et al, 2020)(Poggiali et al, 2020).

Gambaran CT scan dipengaruhi oleh perjalanan klinis:

1. Pasien asimtomatis: cenderung unilateral, multifokal, dominan gambaran ground-glass. Penebalan septum interlobularis, efusi pleura, dan limfadenopati jarang ditemukan.
2. Satu minggu sejak onset gejala: lesi bilateral dan difus, dominan gambaran ground-glass. Efusi pleura 5%, limfadenopati 10%.
3. Dua minggu sejak onset gejala: masih dominan gambaran ground-glass, namun mulai terdeteksi konsolidasi

4. Tiga minggu sejak onset gejala: predominan gambaran ground-glass dan pola retikular. Dapat ditemukan bronkiektasis, penebalan pleura, efusi pleura, dan limfadenopati (Arentz et al, 2020, Poggiali et al, 2020).

3. Pemeriksaan antigen-antibodi SARS-CoV-2

Pemeriksaan antigen-antibodi ada beberapa perusahaan yang mengklaim telah mengembangkan uji serologi untuk SARS-CoV-2, namun hingga saat ini belum banyak artikel hasil penelitian alat uji serologi yang dipublikasi. Salah satu kesulitan utama dalam melakukan uji diagnostik tes cepat yang sah adalah memastikan negatif palsu. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala. Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama. Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular (Guo et al, 2020, WHO, 2020).

4. Pemeriksaan virologi

Saat ini WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang termasuk dalam kategori suspek. Pemeriksaan pada individu yang tidak memenuhi kriteria suspek atau asimtomatis juga boleh dikerjakan dengan mempertimbangkan aspek epidemiologi, protokol skrining setempat, dan ketersediaan alat. Pengerjaan pemeriksaan molekuler membutuhkan fasilitas

dengan biosafety level 2 (BSL-2), sementara untuk kultur minimal BSL-3. Kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin. Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan real-time reversetranscription polymerase chain reaction (rRT-PCR) dan dengan sequencing. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARSCoV-2; ATAU rRT-PCR positif betacoronavirus, ditunjang dengan hasil sequencing sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2.76 Berbeda dengan WHO, Centers for disease control and prevention (CDC) sendiri saat ini hanya menggunakan primer N dan RP untuk diagnosis molekuler (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat juga telah menyetujui penggunaan tes cepat molekuler berbasis GenXpert® yang diberi nama Xpert® Xpress SARS-CoV-2.78 Perusahaan lain juga sedang mengembangkan teknologi serupa. Tes cepat molekuler lebih mudah dikerjakan dan lebih cepat karena prosesnya otomatis sehingga sangat membantu mempercepat deteksi (Food And Drug Administration; 2020).

Hasil negatif palsu pada tes virologi dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium.

Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARSCoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi.

Diagnosis

Definisi Kasus Definisi operasional pada bagian ini, dijelaskan definisi operasional kasus COVID-19 yaitu kasus suspek, kasus probable, kasus konfirmasi, kontak erat

1. Kasus Suspek Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

a. Seseorang yang memenuhi salah satu kriteria klinis dan salah satu kriteria epidemiologis:

Kriteria Klinis:

- Demam akut (≥ 380 C)/riwayat demam dan batuk; atau • Terdapat 3 atau lebih gejala/tanda akut berikut: demam/riwayat demam, batuk, kelelahan (fatigue), sakit kepala, myalgia, nyeri tenggorokan, coryza/ pilek/ hidung tersumbat, sesak nafas, anoreksia/mual/muntah, diare, penurunan kesadaran dan

Kriteria Epidemiologis:

- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat tinggal atau bekerja di tempat berisiko tinggi penularan; atau

- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat tinggal atau bepergian di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal; atau
- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan, baik melakukan pelayanan medis, dan non-medis, serta petugas yang melaksanakan kegiatan investigasi, pemantauan kasus dan kontak; atau
 - Seseorang dengan ISPA Berat
 - Seseorang tanpa gejala (asimtomatik) yang tidak memenuhi kriteria epidemiologis dengan hasil rapid antigen SARSCoV-2 positif

2. Kasus Probable Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut

- a. Seseorang yang memenuhi kriteria klinis dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus probable; atau terkonfirmasi; atau berkaitan dengan cluster COVID19
- b. Kasus suspek dengan gambaran radiologis sugestif ke arah COVID-19
- c. Seseorang dengan gejala akut anosmia (hilangnya kemampuan indra penciuman) atau ageusia (hilangnya kemampuan indra perasa) dengan tidak ada penyebab lain yang dapat diidentifikasi

- d. Orang dewasa yang meninggal dengan distres pernapasan dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus probable atau terkonfirmasi, atau berkaitan dengan cluster COVID-19.
3. Kasus Konfirmasi: Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 dengan kriteria sebagai berikut:
- a. Seseorang dengan hasil RT-PCR positif
 - b. Seseorang dengan hasil rapid antigen SARS-CoV-2 positif dan memenuhi kriteria definisi kasus probable atau kasus suspek (kriteria A atau B)
 - c. Seseorang tanpa gejala (asimtomatik) dengan hasil rapid antigen SARS-CoV-2 positif dan Memiliki riwayat kontak erat dengan kasus probable atau terkonfirmasi. Kasus konfirmasi dibagi menjadi 2:
 - a. Kasus konfirmasi dengan gejala (simtomatik)
 - b. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik)
4. Kontak Erat: Orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable atau COVID-19 konfirmasi. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:
- a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus probable atau kasus konfirmasi dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.

- b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus probable atau konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).
- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus probable atau konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.
- d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.

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, hilang pembau (anosmia) atau hilang perasa (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.

2. Sedang/Moderat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ 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 : usia < 2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit ; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit ; usia > 5 tahun, ≥ 30 x/menit.

3. 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, distres pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ 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 $SpO_2 < 93\%$;

- distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat);
- tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea : usia <2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit; usia >5 tahun, ≥ 30 x/menit.

4. Kritis

Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

Song, dkk. mencoba membuat skor COVID-19 Early Warning Score (COVID-19 EWS) berdasarkan 1311 orang yang melakukan pemeriksaan SARS-CoV-2 RNA di China. Skor ini memasukkan gambaran pneumonia pada CT scan toraks, riwayat kontak erat, demam, gejala respiratorik bermakna, suhu tertinggi sebelum masuk rumah sakit, jenis kelamin laki-laki, usia, dan rasion neutrofil limfosit (RNL) sebagai parameter yang dinilai. Nilai skor COVID-19 EWS minimal 10 menunjukkan nilai prediksi yang baik untuk dugaan awal pasien COVID-19. Diagnosis komplikasi seperti ARDS, sepsis, dan syok sepsis pada pasien COVID-19 dapat ditegakkan menggunakan kriteria standar masing-masing yang sudah ditetapkan. Tidak terdapat standar khusus penegakan

diagnosis ARDS, sepsis, dan syok sepsis pada pasien COVID-19 (Song et al, 2020).

g. Tatalaksana

Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3, tatalaksana pasien COVID-19 dibagi berdasarkan :

1. Tanpa Gejala

a. 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.
- Pasien dipantau melalui telepon oleh petugas Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP)
- Kontrol di FKTP terdekat setelah 10 hari karantina untuk pemantauan klinis

b. Non-farmakologis

Edukasi tentang pola hidup bersih, mencuci tangan dengan sabun, menggunakan masker, berjemur pada pagi hari dan menjaga jarak dengan orang lain.

c. Farmakologis

- Bila terdapat penyakit penyerta / komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat ACE-inhibitor dan Angiotensin Reseptor

Blocker perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung

- Vitamin C (untuk 14 hari), 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), - Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E, Zink
- Vitamin D - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- 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.

2. Gejala Ringan

a. Isolasi dan Pemantauan

Isolasi mandiri di rumah/ fasilitas karantina 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 maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah.

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),
 - Dianjurkan vitamin yang komposisi mengandung vitamin C, B, E, zink
- Vitamin D - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Azitromisin 1 x 500 mg perhari selama 5 hari

- Antivirus : - Oseltamivir (Tamiflu) 75 mg/12 jam/oral selama 5-7 hari (terutama bila diduga ada infeksi influenza) ATAU - Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
- Pengobatan simtomatis 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

3. 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

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.

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
- Diberikan terapi farmakologis berikut:
 - Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif Levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari). Ditambah
 - o Salah satu antivirus berikut :
 - Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) Atau Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)
- Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP
- Pengobatan simtomatis (Parasetamol dan lain-lain).
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

4. Derajat Berat atau Kritis

- a. Isolasi dan Pemantauan
 - Isolasi di ruang isolasi Rumah Sakit Rujukan atau rawat secara kohorting
 - Pengambilan swab untuk PCR

b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi (terapi cairan), dan oksigen
- Pemantauan laboratorium Darah Perifer Lengkap beriku 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 ≥ 30 x/min, - Saturasi Oksigen dengan pulse oximetry $\leq 93\%$ (di jari),
 - $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ 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. 3 langkah yang penting

dalam pencegahan perburukan penyakit, yaitu sebagai berikut :

- Gunakan high flow nasal cannula (HFNC) atau non-invasive mechanical ventilation (NIV) pada pasien dengan ARDS atau efusi paru luas. HFNC lebih disarankan dibandingkan NIV.
- Pembatasan resusitasi cairan, terutama pada pasien dengan edema paru.
- Posisikan pasien sadar dalam posisi tengkurap (awake prone position).

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 - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) Pedoman Tatalaksana COVID-19 21 - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5- 7 hari) atau sebagai alternatif Levofloksasin dapat diberikan apabila

curiga ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari).

- Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik 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 :
 - Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) Atau
 - Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)
 - • Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP
- 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 sudah ada.
- Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi

- Pertimbangkan untuk diberikan terapi tambahan, 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.