

**SKRIPSI**  
**2022**

**PENDEKATAN *LITERATURE REVIEW* : HUBUNGAN BERAT DERAJAT  
PENYAKIT PADA PASIEN COVID-19 TERHADAP SUPLEMENTASI  
VITAMIN D SEBAGAI TERAPI ADJUVAN**



**Disusun oleh:**

Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal

C011191095

**Pembimbing:**

Dr.dr. Yanti Leman, M.Kes.,Sp.KK

**PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
HASANUDDIN MAKASSAR**

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“PENDEKATAN *LITERATURE REVIEW* : HUBUNGAN BERAT DERAJAT  
PENYAKIT PADA COVID-19 TERHADAP SUPLEMENTASI VITAMIN D  
SEBAGAI TERAPI ADJUVAN ”**

**Hari/Tanggal : Kamis, 19 Januari 2023**

**Waktu : 11.00 WITA**

**Tempat : Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Hasanuddin**

**Makassar, 19 Januari 2023**

**Mengetahui,**

**Dr. dr. Yanti Leman, MKes., SpKK**

**NIP. 19671216 199702 2 001**

BAGIAN FARMAKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :  
"PENDEKATAN *LITERATURE REVIEW* : HUBUNGAN BERAT DERAJAT  
PENYAKIT PADA COVID-19 TERHADAP SUPLEMENTASI VITAMIN D SEBAGAI  
TERAPI ADJUVAN"

Makassar, 19 Januari 2023

Pembimbing,

  
Dr. dr. Yanti Leman, MKes., SpKK

NIP. 19671216 199702 2 001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“Pendekatan *Literature Review* : Hubungan Berat Derajat Penyakit Pada COVID-19 Terhadap Suplementasi Vitamin D sebagai Terapi Adjuvan”

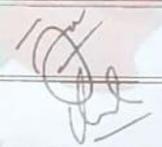
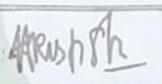
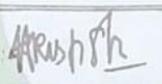
Disusun dan Diajukan Oleh :

Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal

C011191095

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Yanti Leman, MKes., SpKK	Pembimbing	
2	dr. Paulus Kurnia, M. Kes	Penguji 1	
4	dr. Aristianti Sp.BS	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan  
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M. Clin. Med., Ph.D. Sp.GK(K)

NIP. 19700821-199903 1 001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, M.Kes., SpM

NIP. 19810118 200912 2 003

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal  
NIM : C011191095  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran  
Judul Skripsi : Pendekatan *Literature Review* : Hubungan Berat Derajat Penyakit Pada COVID-19 Terhadap Suplementasi Vitamin D sebagai Terapi Adjuvan

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. dr. Yanti Leman, MKes., SpKK (.....)

Penguji 1 : dr. Paulus Kurnia, M. Kes (.....)

Penguji 2 : dr. Aristianti Sp.BS (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 19 Januari 2023

### LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal  
NIM : C011191095  
Tempat & Tanggal Lahir : Makassar, 03 Oktober 2001  
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Daeng Tata Raya, Kompleks Permata Mutiara, Blok K/19  
Alamat Email : ecashalvaa02@gmail.com  
Nomor HP : 089516801415

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 19 Oktober 2022

Penulis,



Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal.

NIM C011191095

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, segenap puji bagi Allah SWT akan semua hidayah, rahmat, serta keberkahan-Nya oleh karena-NYA penulis mendapatkan jalan yang mudah pada penyusunan serta penuntasan skripsi ini yang memiliki judul “Pendekatan Literature Review : Hubungan Berat Derajat Penyakit pada Pasien Rawat Inap Covid-19 terhadap Suplementasi Vitamin D Sebagai Terapi Adjuvan”. Keberlimpahan rasa hormat, kasih sayang, cinta, serta terimakasih yang tak tertandingi, kepada Dr.Ir. Murshal Manaf, MT selaku ayahanda penulis dan Dr. Ulva Ria Irfan, S.T.,M.T selaku Ibunda penulis yang senantiasa memanjatkan do’a, dan memberikan bimbingan dan dorongan motivasi untuk penulis sehingga proposal ini dapat terselesaikan. Penulis pun sadar apabila tuntasnya penulisan skripsi ini tidak cukup karena dari diri sendiri, akan tetapi adanya kontribusi dari berbagai pihak akan semua dukungan serta karena telah meluangkan waktunya untuk penulis, yang akan terus berkesan dan dikenang oleh penulis, maka dari itu penulis hendak menyampaikan rasa terima kasih teruntuk :

1. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, KGH, SpGK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus penguji yang sudah memberikan saran guna penyempurnaan proposal skripsi ini.
2. Dr. dr. Yanti Leman, M. Kes., Sp. KK selaku pembimbing dalam proposal skripsi ini yang sudah meluangkan waktu untuk memberikan saran - saran juga masukan sehingga proposal skripsi ini mampu diselesaikan dengan tepat waktu.
3. dr. Paulus Kurnia, M.Kes selaku penguji yang sudah memberikan saran guna penyempurnaan proposal skripsi ini.
4. dr. Aristianti Sp.BS selaku penguji yang sudah memberikan saran guna penyempurnaan proposal skripsi ini.
5. Seluruh staf pengajar dan karyawan Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Segenap keluarga besar penulis yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Penulis mengucapkan banyak terima kasih karena sudah memberikan dorongan dan semangat juga bantuan kepada penulis.
7. Seluruh teman – teman seperjuangan dari Angkatan 2019 (F1LA9GRIN) yang sudah menjadi kawan - kawan yang baik saat penulis menjalani pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. Segenap teman – teman Angkatan 2019 Kelas B, khususnya nim atas – bawah penulis yang selama ini membantu saat menjalani pendidikan.
9. Teman – teman KKN – PK Gel. 62 Desa Suwa yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan doa kepada penulis.

10. Keluarga besar Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin 2022/2023 yang telah menjadi wadah berproses bagi penulis.
11. Keluarga besar *Asian Medical Students' Association (AMSA)* Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang sudah menjadi bagian dari proses berkembangnya penulis selama berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
12. Terima kasih pula kepada segala pihak yang telah memberikan dukungan baik tidak hanya dengan cara langsung namun juga tidak langsung, akan tetapi tidak sempat untuk disebutkan satu per satu oleh penulis.

Penulis sadar apabila skripsi ini sangat jauh dari kata sempurna, maka sedari itu melalui segenap kerendahan hati, penulis menerima segala bentuk kritikan serta saran dari segenap pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akan tetapi, melalui semua keterbatasan yang ada, semoga skripsi ini mampu berguna untuk orang banyak. Dengan penuh kerendahan hati, semoga segala kebaikan dan pertolongan yang diserahkan kepada penulis mendapatkan berkah yang melimpah dari Allah SWT .

Di penghujung kata, diharapkan skripsi ini mampu memberikan kegunaan untuk semuanya.

Makassar, 04 Januari 2023  
Penulis



Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal.

**Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal C011191095**

**Dr. dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK**

**PENDEKATAN *LITERATURE REVIEW* : HUBUNGAN BERAT  
DERAJAT PENYAKIT PADA COVID-19 TERHADAP  
SUPLEMENTASI VITAMIN D SEBAGAI TERAPI ADJUVAN**

**ABSTRAK**

**Pendahuluan :** Suplementasi vitamin D3 (calcitriol) terbukti dari beberapa penelitian dapat meningkatkan kadar 25(OH)D pada pasien COVID-19. Terdapat beberapa penelitian yang meninjau mengenai mekanisme farmakokinetik vitamin D, sebagai contoh berfungsi sebagai imunomodulator yang dapat memfasilitasi pembentukan imunitas yang dapat memberikan efek antiinflamasi secara sistemik (Fabbri et al., 2020; Jiménez-Sousa et al., 2018). Tentu suplementasi vitamin D3 memiliki segudang manfaat bagi pasien COVID-19, namun belum terdapat penelitian yang melaporkan secara jelas mengenai bukti bahwa terdapat hubungan peningkatan risiko perburukan dan mortalitas terhadap pemberian suplementasi vitamin D3. Hal ini dilaporkan pada penelitian yang melibatkan pasien COVID-19 dengan derajat menengah dan berat setelah pemberian suplementasi vitamin D tidak mempunyai penurunan lama rawat inap, sehingga pada penelitian ini akan terfokus untuk menyimpulkan beberapa jurnal agar dapat menghasilkan luaran penelitian yang bermanfaat (I.-Y. Chen et al., 2010; Ji et al., 2020). **Metode :** Metode penelitian yang digunakan adalah metode deskriptif dengan pendekatan literature review. Metode ini memiliki luaran berupa kesimpulan teoretik yang bersal dari hasil pengkajian beberapa percobaan klinis berupa gagasan, temuan, dan kajian komprehensif, sehingga diharapkan dapat menjadi suatu acuan dalam pengembangan penelitian selanjutnya. **Hasil :** Didapatkan sebanyak 19 artikel yang dapat dianalisis dan melalui situs publikasi jurnal internasional. Dengan waktu penelitian berkisar dari tahun 2019 sebagai awal pademi COVID-19 hingga tahun 2022 sebagai akhir dari pandemic COVID-19. Penggunaan suplementasi vitamin D dengan dosis 1.000-4.000 IU terhadap penurunan risiko infeksi COVID-19 terbukti memiliki signifikan dengan nilai ( $p = 0.02$ ). Suplementasi vitamin D pada pasien COVID-19 tanpa rawat inap menunjukkan adanya perbaikan gejala klinis dengan 10.000 IU dengan nilai ( $p = 0.04$ ). Tidak ditemukan perbandingan data yang signifikan pada COVID-19 dengan perawatan rawat inap dengan data peraian serum 25(OH)D dibandingkan dengan hubungan langsung antara suplementasi vitamin D terhadap berat deraja penyakit COVID-19. **Kesimpulan :** Terdapat perbandingan yang signifikan antara penurunan risiko infeksi dan perbaikan gejala, sedangkan tidak ditemukan adanya penurnan berat derajat penyakit pada pasien rawat inap. **Kata Kunci :** COVID-19, Suplementasi vitamin D, Terapi adjuvan, Deraja keparahan.

Muhammad Rayzha Shalvaa Murshal C011191095

Dr. dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

**LITERATURE REVIEW APPROACH: RELATIONSHIP BETWEEN  
DEGREE OF DISEASE IN COVID-19 TO VITAMIN D  
SUPPLEMENTATION AS ADJUVANT THERAPY**

**ABSTRACT**

**Introduction :** Several studies have proved Vitamin D3 (calcitriol) supplementation to increase 25(OH)D levels in COVID-19 patients. Several studies review the pharmacokinetic mechanisms of vitamin D, for example, it is functioning as an immunomodulator that can facilitate the formation of immunity and provide systemic anti-inflammatory effects (Fabbri et al., 2020; Jiménez-Sousa et al., 2018). Of course, vitamin D3 supplementation has many benefits for COVID-19 patients. However, no studies report evidence that there is an increased risk of worsening and mortality associated with vitamin D3 supplementation. This was reported in studies involving moderate and severe COVID-19 patients after administration of vitamin D supplementation did not decrease the length of stay, so this study will focus on concluding several journals in order to produce valuable research outcomes (I.-Y , Chen et al., 2010; Ji et al., 2020). **Method :** The research method used is a descriptive method with a literature review approach. This method has outputs in the form of theoretical conclusions originating from the results of several clinical trials in the form of ideas, findings, and comprehensive studies, so it is hoped that it can become a reference in the development of further research. **Results:** 19 articles could be analyzed and published through international journal sites, with research time ranging from 2019 as the beginning of the COVID-19 pandemic to 2022 as the end of the COVID-19 pandemic. The use of vitamin D supplementation at a dose of 1,000-4,000 IU to reduce the risk of COVID-19 infection was shown to have a significant value ( $p = 0.02$ ). Vitamin D supplementation in COVID-19 patients without hospitalization showed an improvement in clinical symptoms by 10,000 IU ( $p=0.04$ ). No significant data comparison was found on COVID-19 with inpatient care with data on serum 25(OH)D increase compared to a direct relationship between vitamin D supplementation and the severity of COVID-19 disease. **Conclusion :** There is a significant comparison between the reduced risk of infection and improvement of symptoms, whereas there was no reduction in the severity of the disease in hospitalized patients.

**Keywords: COVID-19, Vitamin D supplementation, Adjuvant therapy,  
Degree of severity**

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI .....	11
DAFTAR GAMBAR .....	14
DAFTAR TABEL .....	15
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Mengenai COVID-19 .....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Patofisiologi COVID-19.....	7
2.1.4 Manifestasi Klinik.....	9
2.1.5 Diagnosis COVID-19 .....	10
2.1.6 Terapi Farmakologi COVID-19.....	14
2.1.1 Definisi COVID-10.....	20
2.3 Tinjauan Mengenai Vitamin D .....	20
2.2.1 Metabolisme vitamin D .....	21
2.2.2 Efek Imunomodulator pada vitamin D .....	22
2.2.3 Rasionalisasi dosis suplementasi vitamin D3 .....	23
2.4 Hubungan kadar konsentrasi vitamin D [25(OH)] terhadap COVID-19 .....	25
BAB III .....	28
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	28

3.1	Kerangka Teori .....	28
3.2	Kerangka Konsep .....	29
3.3	Hipotesis Penelitian.....	29
3.1.1	Hipotesis Nol (H <sub>0</sub> ).....	29
3.1.2	Hipotesis Alternatif (H <sub>a</sub> ).....	29
BAB IV .....		30
METODE PENELITIAN .....		30
4.1	Desain Penelitian.....	30
4.2	Strategi Pencarian Literatur .....	30
4.3	Kriteria Seleksi.....	31
4.3.1	Kriteria Inklusi .....	31
4.3.2	Kriteria Eksklusi.....	31
4.1.1	Sintesis Data.....	32
4.5	Alur Penelitian .....	33
4.6	Jadwal Penelitian.....	34
BAB V.....		35
HASIL DAN PEMBAHASAN .....		35
5.1	Hasil Tabel Deskripsi Penelitian.....	35
5.2	Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Risiko Infeksi COVID-19 dan Derajat Ringan .....	36
5.3	Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap COVID-19 Derajat Ringan dan Derajat Sedang .....	38
5.4	Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Konsentrasi 25(OH)D Pasien COVID-19 dengan Rawat Inap.....	42
5.5	Pengaruh Kadar Konsentrasi Serum 25(OH)D Pasien COVID-19 dengan Rawat Inap Terhadap Berat Derajat Penyakit .....	43
5.6	Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Berat Derajat Penyakit COVID-19 dengan Rawat Inap.....	46
BAB VI .....		50
KESIMPULAN DAN SARAN .....		50
6.1	Kesimpulan Penelitian .....	50
6.2	Saran Penelitian .....	51
DAFTAR PUSTAKA .....		52

LAMPIRAN ..... 64

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Gambaran GGO Pada Kondisi Edema Paru Pasien COVID-19 .	27
Gambar 3. 1 Kerangka Teori Penelitian.....	28
Gambar 3. 2 Kerangka Konsep Penelitian .....	29
Gambar 4. 1 Alur Penelitian.....	33

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria Skrining dan Diagnosis COVID- 19 .....	13
Tabel 2. 2 Klasifikasi Temuan Klinis COVID-19 Terhadap Derajat Berat Penyakit.....	14
Tabel 2. 3 Panduan Manajemen Rawat Inap Terapi Pasien Konfirmasi COVID-19 .....	17
Tabel 2. 4 Kategori Status Vitamin D 25(OH)D .....	23
Tabel 2. 5 Panduan Pemberian Dosis Profilaksis Vitamin D.....	24
Tabel 2. 6 Panduan Pemberian Dosis Terapeutik Vitamin D .....	25
Tabel 4. 1 Daftar Situs Publikasi Ilmiah .....	31
Tabel 4. 2 Jadwal Penelitian.....	34
Tabel 5. 1 Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Risiko Infeksi dan COVID-19 Derajat Ringan.....	38
Tabel 5. 2 Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap COVID-19 Derajat Ringan dan Derajat Sedang .....	41
Tabel 5. 3 Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Konsentrasi 25(OH)D .....	43
Tabel 5. 4 Pengaruh Konsentrasi 25(OH)D Pasien COVID-19 dengan Rawat Inap Terhadap Berat Derajat Penyakit .....	46
Tabel 5. 5 Pengaruh Suplemnetasi Vitamin D Terhadap Berat Derajat Penyakit COVID-19 dengan Rawat Inap .....	49

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada tahun akhir 2019, pandemi COVID-19 telah menyebar seluruh dunia dan menjadi pandemi. Virus SARS-CoV 2 yang telah menjadi pandemi, pertama kali mendapatkan kasus pertama pada Wuhan, China. Akibat dari penyebaran yang masif, sehingga pada tanggal 11 Maret 2020 COVID-19 diumumkan sebagai ancaman kesehatan secara publik. Walaupun sudah terdapat distribusi dan perizinan vaksin terhadap COVID-19 dapat menjadi solusi untuk mengakhiri pandemi SARS-CoV-2 (Feng et al., 2020). Namun, varian COVID-19 yang memiliki varian yang beragam, oleh karena kemampuan mutasi cukup tinggi, sehingga kemungkinan selain vaksinasi dibutuhkan langkah preventif serta kuratif agar mencegah perburuan secara individual maupun pengaruhnya terhadap pandemi di seluruh dunia.

COVID-19 memiliki reseptor pejamu yang terletak terutama pada sistem pernapasan dan beberapa organ pada sistem pencernaan, seperti usus halus. Reseptor tersebut dikenal sebagai *Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)* yang dapat memberikan respon imunitas berupa aktivasi sitokin proinflamasi dan menyebabkan disregulasi dari *renin angiotensin system (RAS)* dan menimbulkan keadaan badai sitokin. Keadaan tersebut terjadi apabila aktivasi respon imun yang tinggi oleh karena beberapa mediator kimia dan sitokin proinflamasi, sehingga dengan berjalannya progresivitas dari SARS-CoV-2 dapat menyebabkan *Acute Systemic Respiratory Distress (ARDS)* (Vigón et al., 2021). Pada pasien COVID-19 dengan gejala berat menunjukkan kadar dari sitokin proinflamasi yang dominan menunjukkan peningkatan adalah *interleukin 6 (IL-6)* dan *Tumor Necrosis alpha (TNF-alpha)* yang dapat mempengaruhi respon imunitas yang bersifat sitotoksik, seperti sel natural killer (*NK cell*) dan sel T CD8+ melalui respon berupa penurunan produksi granzymes dan perforins (Cifaldi et al., 2015; Gustine & Jones, 2021). Sebaliknya, terdapat penurunan sitokin yang bersifat

antiviral yaitu *interferon (INF)* sehingga dapat mempengaruhi laju penurunan aktivitas virus SARS-COV-2.

Beberapa negara yang tidak memiliki fasilitas kesehatan yang kurang memadai mengalami kemunduran pada kualitas sistem kesehatan dikarenakan berkurangnya ketersediaan alat ventilator dan ruangan yang cukup untuk pasien dilakukan perawatan di ICU, sedangkan strategi manajemen utama pada pasien COVID-19 melalui terapi suportif melalui pemberian oksigen dan terapi pengganti cairan (Couzin-Frankel, 2021; Mishra & Tripathi, 2021). Sejak awal virus SARS-Cov-2 menjadi pandemi belum terdapat terapi yang spesifik untuk perawatan COVID-19, namun terdapat beberapa pemberian terapi farmakologi yang telah terbukti dapat memperbaiki derajat penyakit pada pasien COVID-19 dengan efek efikasi obat yang masih terbatas, seperti remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir sebagai antiviral yang sering digunakan pada pasien dengan derajat berat (Iturricastillo et al., 2021; Li et al., 2020). Menurut laporan dari penelitian sebelumnya, mengatakan bahwa remdesivir dapat menurunkan durasi rawat inap pasien, Walaupun menurut WHO (World Health Organization) mengatakan bahwa dexamethason yang merupakan golongan kortikosteroid sebagai terapi tunggal yang direkomendasikan dalam pengobatan COVID-19, karena pada penelitian sebelumnya dilaporkan terdapat penurunan mortalitas dan kebutuhan ventilator mekanik secara signifikan (Group, 2021; Guaraldi et al., 2020). Terdapat juga obat-obatan lainnya, seperti tocilizumab (*interleukin 6 receptor inhibitor*), dan baricitinib (*Janus kinase Inhibitor*) sebagai pengobatan rheumatoid arthritis dan beberapa penyakit radang pada sendi lainnya (Parums, 2022).

Beberapa pasien SARS-Cov memiliki manifestasi klinis awal yang bersifat asimtomatis dan sebagian yang lain dapat menunjukkan perburukan sehingga dilakukan perawatan di Intensive Care Unit (ICU). Perburukan gejala yang dialami pada pasien memiliki faktor risiko komorbiditas sebelumnya, seperti hipertensi, diabetes, dan obesitas. (Yang et al., 2020) Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa terdapat hubungan antara konsentrasi serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] < 20 ng/mL (50 nmol/L) dengan peningkatan kejadian mortalitas pada pasien COVID-19, sehingga defisiensi konsentrasi serum

25(OH)D dapat menjadi salah satu faktor risiko perburukan pada pasien COVID-19(Martineau et al., n.d.).

Suplementasi vitamin D3 (calcitriol) terbukti dari beberapa penelitian dapat meningkatkan kadar 25(OH)D pada pasien COVID-19. Terdapat beberapa penelitian yang meninjau mengenai mekanisme farmakokinetik vitamin D, sebagai contoh berfungsi sebagai imunomodulator yang dapat memfasilitasi pembentukan imunitas yang dapat memberikan efek antiinflamasi secara sistemik (Fabbri et al., 2020; Jiménez-Sousa et al., 2018). Hal ini terjadi melalui aksinya dalam stimulasi reseptor ACE2 dalam menghalangi ikatan antara SARS-Cov-2. Selain bersifat antiinflamasi, suplementasi vitamin D3 juga memberikan pertahanan secara fisik melalui pemeliharaan fungsi dari sambungan ketat melalui ekspresi *E-cadherin*, hal ini memungkinkan adhesi molekul antar sel epitel jaringan alveolar yang kuat sehingga dapat mencegah patogen (SARS-Cov-2) untuk melekat pada jaringan yang memiliki tautan yang kurang intak (Grant et al., 2020). Selain efek dari vitamin D sebagai *secosteroid* yang berperan dalam mempertahankan homeostasis kandungan kalsium dan fosfor tulang, terdapat juga efek *non-skeletal* berupa kondisi hipovitaminosis dapat dijadikan suatu penanda perburukan dari kondisi penyakit komorbid, seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardio respiratori, dan neoplasma(Hossein-Nezhad & Holick, 2013). Seluruh faktor risiko tersebut dapat berhubungan langsung dengan perburukan kondisi pasien COVID-19 dan kematian. Tentu suplementasi vitamin D3 memiliki segudang manfaat bagi pasien COVID-19, namun belum terdapat penelitian yang melaporkan secara jelas mengenai bukti bahwa terdapat hubungan peningkatan risiko perburukan dan mortalitas terhadap pemberian suplementasi vitamin D3. Hal ini dilaporkan pada penelitian yang melibatkan pasien COVID-19 dengan derajat menengah dan berat setelah pemberian suplementasi vitamin D tidak mempunyai penurunan lama rawat inap, sehingga pada penelitian ini akan terfokus untuk menyimpulkan beberapa jurnal agar dapat menghasilkan luaran penelitian yang bermanfaat(I.-Y. Chen et al., 2010; Ji et al., 2020).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang penelitian, dapat ditemukan perumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh suplementasi vitamin D terhadap risiko infeksi COVID-19
2. Bagaimana pengaruh suplementasi vitamin D terhadap berat derajat penyakit dan penurunan *Viral Load (VL)* pada pemeriksaan RT-PCR
3. Bagaimana pengaruh suplementasi vitamin D dosis tinggi dalam meningkatkan konsentrasi serum 25(OH) pada pasien dengan rawat inap
4. Bagaimana pengaruh suplementasi vitamin D terhadap mortalitas dan perbaikan derajat berat penyakit pada pasien dengan rawat inap
5. Bagaimana pengaruh jenis suplementasi vitamin D terhadap kenaikan nilai konsentrasi serum 25(OH)D

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah ditelusuri, secara garis besar tujuan penelitian berikut meliputi :

1. Mengidentifikasi pengaruh suplementasi vitamin D terhadap risiko infeksi COVID-19
2. Mengidentifikasi pengaruh suplementasi vitamin D terhadap berat derajat penyakit dan penurunan *Viral Load (VL)* pada pemeriksaan RT-PCR
3. Mengidentifikasi pengaruh suplementasi vitamin D dosis tinggi dalam meningkatkan konsentrasi serum 25(OH) pada pasien dengan rawat inap
4. Mengidentifikasi pengaruh suplementasi vitamin D terhadap mortalitas dan perbaikan derajat berat penyakit pada pasien dengan rawat inap
5. Mengidentifikasi pengaruh jenis suplementasi vitamin D terhadap kenaikan nilai konsentrasi serum 25(OH)D

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian terkait terapi adjuvan dengan suplementasi vitamin D3 diharapkan bermanfaat bagi pendidikan, pengembangan keilmuan dan masyarakat.

### **a. Bagi Institusi Pendidikan Universitas Hasanuddin**

Manfaat bagi institusi pendidikan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan bacaan atau referensi bagi mahasiswa yang melakukan penelitian sejenis, dan dapat menjadi sumbangan yang berguna bagi almamater.

### **b. Bagi Penelitian Selanjutnya**

Diharapkan dapat menjadi menjadi sarana pembelajaran untuk mengembangkan penelitian ilmiah dan dapat mengaplikasikan penelitian sebagai pilihan terapi pada penderita COVID-19

### **c. Bagi Masyarakat**

Harapan dari penelitian ini dapat mempercepat penyembuhan kepada pasien COVID-19 agar tidak terjadi tingkat mortalitas yang tinggi dan menjamin prognosis penyakit yang baik, serta mendukung langkah preventif agar pandemi COVID-19 dapat teratasi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Mengenai COVID-19

##### 2.1.2 Epidemiologi

Akibat penularan COVID-19 yang masif pada kedua daerah, yaitu Provinsi Hubei dan Kota Wuhan. Pada bulan Desember 2019, *Chinese Center for Disease Control and Prevention* (China CDC) beserta kementerian kesehatan setempat melakukan investigasi mengenai epidemiologi serta etiologi. Dari hasil investigasi, *World Health Organization* (WHO) mengkonfirmasi bahwa penyebaran virus COVID-19 berawal dari pasar ikan yang sampai saat ini dilarang untuk beroperasi di Huanan, China. Namun, hal ini masih perlu dilakukan penelusuran lebih lanjut mengenai hewan yang menjadi penyebab awal yang berkaitan dengan awal terjadinya penularan terhadap manusia. Dalam jangka waktu 1 bulan, penyebaran terjadi cukup masif yang disebabkan oleh tingkat mobilitas penduduk yang cukup tinggi saat perayaan tahun baru imlek. Walaupun masih terlalu dini untuk mengetahui kelompok yang memiliki faktor risiko tinggi tertular COVID-19, namun pola penyebaran infeksi sudah dapat diprediksi dengan kemiripan yang dimiliki oleh virus Middle East Respiratory Syndrome (MERS) (Adhikari et al., 2020).

Pada bulan Maret 2020, prevalensi tertinggi dilaporkan pada beberapa negara di Benua Amerika dan Eropa, seperti Amerika Serikat, Iran, Jerman, Spanyol, dan Prancis (WHO. 2020). Pola transmisi COVID-19 dilaporkan melalui penyebaran melalui individu yang terjangkit dengan individu yang rentan melalui percikan udara saat berbicara, batuk, bersin, serta kontak erat lainnya. Beberapa pola transmisi lainnya, seperti melalui *fecal-oral* masih menjadi perdebatan, oleh karena terdapat laporan mengenai penemuan genomik pada sampel feses pada individu yang terjangkit COVID-19 maupun dalam masa konvalesen (Bai et al., 2020; Wax & Christian, 2020; Zou et al., 2020). Penularan tertinggi sebagian besar terjadi pada individu yang bergejala, sedangkan pada pasien yang telah

terkonfirmasi tanpa gejala dilaporkan kemungkinan memiliki kemampuan untuk menularkan, walaupun tidak setinggi pada pasien COVID-19 derajat berat (Huang et al., 2020; Wang et al., 2020).

Kasus pertama di Indonesia diberitakan secara resmi oleh Presiden Republik Indonesia pada tanggal 3 Maret 2020, pasien tersebut sebelumnya melakukan kontak erat dengan penduduk asing yang diyakini berasal dari negara Jepang. Seiring berjalan waktu, pada tanggal 24 April 2020 dilaporkan terdapat kasus positif COVID-19 sebanyak 8.211 kasus, 1.002 diantaranya dinyatakan sembuh, dan 689 dinyatakan meninggal dunia setelah dilakukan perawatan di ICU. Dari data yang terus dilaporkan setiap hari oleh Kementerian Negara Republik Indonesia, didapatkan peningkatan tingkat insidensi 173 kasus/ 1 juta penduduk (Survei COVID-19 Badan Pusat Statistik, 2022).

### **2.1.3 Patofisiologi COVID-19**

Saat setelah virus COVID-19 ditransmisikan melalui percikan di dalam tubuh individu pejamu, virus tersebut akan melakukan perlekatan terhadap reseptor melalui mekanisme endositosis (Casella et al., 2022). Mekanisme terjadinya membran fusi terhadap sel pejamu terjadi melalui pelekatan pada daerah membran virus melalui suatu penonjolan protein struktural yang dikenal dengan spike (S) yang kemudian dilanjutkan dengan proses penetrasi. Protein spike (S) memiliki dua bentuk fungsional, yaitu S1 yang bertugas dalam pelekatan terhadap reseptor pada sel pejamu dan S2 yang berfungsi mengubah konfrontasi dari membran sel pejamu dalam mempersiapkan proses endositosis (Y. Chen et al., 2020.; Letko et al., 2020.; Walls et al., 2020.). Pelekatan yang terjadi pada struktur virus COVID-19 hanya terjadi melalui reseptor spesifik, yaitu reseptor ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme-2*) yang terdapat di sepanjang epitel sel pernafasan dan beberapa terdapat pada lapisan epitel saluran pencernaan. Saat terjadi proses replikasi serta pengalihan fungsi sel pejamu pada individu yang rentan, pejamu belum memberi suatu pertanda adanya manifestasi klinis yang bermakna. fase tersebut disebut dengan fase asimtomatik (Ou et al., 2020.). Pada fase ini memiliki karakteristik yang dapat diidentifikasi secara seksama melalui pemeriksaan swab

nasofaring dengan nilai VL (*Viral Load*) yang rendah, walaupun kemampuan infeksius yang tinggi.

Apabila tubuh pejamu terdapat kegagalan dalam melakukan proteksi awal berupa eradikasi virus melalui stimulasi refleksi bersin, maka selanjutnya virus dapat masuk jauh lebih dalam dari epitel disekitar nasal menuju traktus respirasi lebih dalam. Pada fase ini disebut dengan fase simtomatik. ditandai dengan adanya gejala seperti demam, batuk kering, dan kelelahan. Hal ini terjadi melalui pelepasan berbagai macam jenis sitokin, seperti interferon (IFN- $\lambda$  dan IFN- $\beta$ ) dan beberapa kemokin yang dihasilkan pada sel yang telah terinfeksi. Pada pejamu yang memiliki respon imun yang mencukupi dalam melawan invasi virus pada umumnya tidak mengalami fase tersebut, sehingga kemampuan infeksius pada tahapan ini kemungkinan mengalami penurunan dibandingkan pada fase asimtomatik (Casella et al., 2020).

Terdapat fase lanjutan yang terjadi apabila pada pasien COVID-19 tidak mendapatkan terapi atau terapi yang tidak adekuat, sehingga virus dapat jauh lebih luas untuk melakukan invasi dan memasuki sel epitel alveolar tipe 2 pada traktus respiratorius bagian bawah untuk melakukan replikasi dan pembentukan nucleocapsid yang baru. Setelah virus tersebut selesai melakukan invasi pada sel alveolar maka akan terjadi pelepasan beberapa sitokin dan marka inflamasi seperti interleukin terkhusus IL-1 dan IL-6, tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), CXCL10, macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Beberapa peptida pembawa pesan tersebut, memberi stimulasi imunitas seluler, seperti sel T CD8 sitotoksik, sel T CD4 helper, dan neutrophil sebagai bentuk perlawanan terhadap virus, walaupun dapat mencetus terjadinya reaksi inflamasi dan kerusakan sel alveolar sepanjang traktus respiratorius bagian bawah pada pasien dengan derajat berat. kerusakan yang terjadi pada kedua tipe sel alveolar yang ditimbulkan dari reaksi imunitas tersebut menjadi salah satu penyebab pencetus terjadinya Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (Xu et al., 2020.).

#### 2.1.4 Manifestasi Klinik

Terdapat beberapa manifestasi klinis COVID-19 yang sampai saat ini masih membutuhkan pengkajian lebih lanjut untuk memberikan suatu daftar mengenai gejala yang lengkap. Temuan pada pasien COVID-19 memiliki gejala trias berupa sesak napas, demam, dan batuk kering, serta gejala tambahan yang dilaporkan oleh *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) berupa sakit kepala, nyeri otot, menggigil, nyeri tenggorokan, dan hilang penciuman. Gejala demam yang ditemukan pada pasien COVID-19 disebabkan oleh respon terhadap substansi toksik yang dihasilkan oleh virus tersebut sehingga mempengaruhi kontrol pusat regulasi temperatur tubuh yang terletak di hipotalamus. Gejala demam tidak secara spesifik dapat menjelaskan seseorang pasien terjangkit virus COVID-19. Hal ini disebabkan karena demam merupakan gejala yang umum yang ditemukan pada beberapa penyakit infeksius. Namun, kondisi demam dapat menggambarkan status metabolisme tubuh melalui peningkatan kebutuhan energi tubuh. Walaupun gejala demam merupakan gejala yang paling umum ditemukan pada pasien COVID-19, tetapi beberapa studi mengatakan gejala demam memiliki frekuensi lebih rendah dibandingkan dengan jenis coronavirus sebelumnya, seperti SARS-CoV dan MERS-CoV (Hall, 2021).

Batuk kering pada pasien COVID-19 merupakan temuan kedua terbanyak pada pasien COVID-19. Gejala batuk merupakan gejala yang berhubungan langsung dengan mekanisme transmisi dan eliminasi virus pada saluran pernapasan. Peningkatan stimulasi refleks batuk mempengaruhi akumulasi produksi dan sekresi dahak sebagai mekanisme pertahanan terhadap reaksi inflamasi tubuh. Alhasil, dari temuan gejala tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa. Selain batuk, terdapat gejala pada saluran respirasi atas lainnya, seperti hidung tersumbat, sakit tenggorokan, dan bersin-bersin (Mungroo et al., 2020; Polverino et al., 2012).

Sesak napas merupakan salah satu gejala umum yang dapat menentukan derajat keparahan secara umum pada pasien COVID-19. Temuan gejala sesak napas pada pasien COVID-19 dilaporkan pada beberapa studi ditemukan pada pasien dengan derajat berat disertai penyakit komorbid, seperti kelainan pada

jantung, diabetes melitus, hipertensi, dan obesitas. Temuan ini memiliki korelasi terhadap penemuan hasil radiologi foto toraks berupa konsolidasi dan *ground-glass opacity* (GGO) di bagian perifer pada kedua lapang paru. Selain temuan sesak napas, terdapat tanda klinis yang berhubungan perburukan kondisi pasien COVID-19, yaitu perkusi redup pada lapang paru, suara serak, dan peningkatan laju pernapasan. Pada beberapa pasien dengan gejala sesak napas umumnya memiliki prognosis yang buruk dan tingkat mortalitas yang tinggi (Brann et al., n.d.; Liu et al., 2020).

Terdapat beberapa gejala yang tidak umum ditemukan pada pasien COVID-19 seperti kelelahan, penurunan indra pembau dan perasa, dan ruam kemerahan. Beberapa dari gejala tersebut tidak dapat dijadikan sebagai patognomonis oleh karena gejala yang ditimbulkan berbeda tiap individu, sehingga dalam mendiagnosis suatu penyakit COVID-19 dengan kasus infeksi pernapasan lainnya cukup sulit untuk diidentifikasi (D. Wu et al., 2020).

### **2.1.5 Diagnosis COVID-19**

Sebagai praktisi klinis melakukan diagnosis COVID-19 umumnya dapat dilaksanakan dengan melalui pemeriksaan *SARS-CoV-2 Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Namun, tentunya pemeriksaan berikut terkadang masih menunjukkan hasil yang kurang sensitif terhadap materi genetik, salah satunya *RNA (Ribonucleic Acid)* dari virus tersebut. Sehingga dibutuhkan pemeriksaan klinis yang cermat dan pemeriksaan penunjang, seperti pemeriksaan lab darah lengkap serta pemeriksaan radiologi yang dapat digunakan sebagai dugaan sementara pada pasien dengan hasil pemeriksaan *PCR* yang kurang memuaskan serta temuan klinis yang mengarah pada suatu penyakit yang disebabkan infeksi virus.

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan interpretasi hasil *PCR* dapat menunjukkan hasil negatif palsu. Hal ini disebabkan karena variasi dari sensitivitas sangat tergantung pada teknik pengambilan sampel, waktu paparan penyakit, dan jenis sampel (Levin, 2020). Menurut penelitian, dapat diperkirakan sensitivitas *RT-PCR* memuncak pada hari ke-3 dimulai dari onset penyakit dan cenderung

menurun pada hari berikutnya. Pengambilan sampel dengan menggunakan *BAL* (*Bronchoalveolar lavage*) terbukti memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan dengan metode swab, sehingga jenis sampel yang memiliki tingkat interpretasi nilai yang terbaik dengan menggunakan *BAL* (72%) disusul dengan swab nasal (63%). Namun, dengan mempertimbangkan efisiensi meninjau lonjakan kasus yang terus meningkat, maka pilihan pemeriksaan yang umum untuk diagnosis dilakukan dengan swab nasofaring (Kucirka et al., 2020; Levin, 2020; Sethuraman et al., 2020). Pada beberapa negara dengan kasus COVID-19, menggunakan sampel saliva sebagai alternatif pada beberapa kasus tertentu yang tidak memungkinkan dilakukan swab nasofaring dan tindakan tersebut cukup efisien karena hanya menggunakan lebih sedikit peralatan swab, walaupun terkadang perlu dilakukan validasi hasil (Williams et al., 2020).

Pemeriksaan serologi dalam diagnosis COVID-19 jarang digunakan, melainkan umumnya digunakan dalam menunjukkan titer antibodi terhadap respon keberhasilan vaksin COVID-10.36-37 Umumnya antibodi dapat terdeteksi 5-14 hari setelah dari onset gejala, seperti IgG yang dapat ditemukan paling awal dalam 14 hari setelah onset penyakit dan IgM yang dapat terdeteksi pada hari ke 5 dan mengalami peningkatan yang signifikan pada akhir 2-3 minggu dari penyakit. Keberadaan dari antibodi belum dapat menjelaskan mengenai berapa lama pertahanan tersebut berlangsung sehingga hal ini juga belum dapat memberikan gambaran yang jelas mengenai kekambuhan serta rekurensi dari penyakit COVID-19 (Guo et al., 2020; Zhao et al., 2020). Di sisi lain, pemeriksaan serologi dengan titer antibodi yang tinggi umumnya digunakan dalam menentukan berat derajat penyakit, walaupun tingkat akurasi dan validitas metode ini memiliki hasil yang bervariasi. Oleh karena itu, berat derajat penyakit dapat lebih mudah diketahui melalui gejala klinis pasien (Bond et al., 2020.).

Terdapat berbagai macam marka laboratorium dalam pemeriksaan darah yang memiliki makna patologis pada COVID-19, walaupun sebagian besar dari hasil laboratorium memiliki kesamaan pada kasus infeksi saluran napas lainnya, sebagai contoh pneumonia (C. Wu et al., 2020). Hal ini menunjukkan pemeriksaan laboratorium kurang bermakna dalam diagnosis kasus COVID-19.

Pada penelitian di China, sebanyak 2.874 pasien terdapat beberapa marka yang umum didapatkan yaitu limfopenia (83% pasien) disertai kondisi koagulopati yaitu trombositopenia (30% pasien) dan peningkatan nilai D-dimer (60% pasien). Dari ketiga marka pemeriksaan laboratorium tersebut sangat bermakna dalam menentukan berat derajat infeksi pada pasien COVID-19 (Guan et al., 2020a; Levi et al., 2020; Thachil et al., 2020). Oleh karena itu, pemeriksaan laboratorium penting untuk menentukan jalannya suatu penyakit.

Pemeriksaan Radiologi yang rutin dikerjakan pada kasus COVID-19 adalah pemeriksaan foto polos *x-ray* dan CT Scan pada regio thoraks. Pemeriksaan CT Scan memiliki kemampuan pencitraan yang cukup baik dalam menampilkan keadaan lesi pada kedua lapang paru, akan tetapi pada pemeriksaan ini cukup mahal dan paparan radiasi yang tinggi, sehingga membuat pemeriksaan CT Scan cukup jarang digunakan. (Guan et al., 2020b) Oleh karena itu, pemeriksaan yang rutin dilakukan adalah pemeriksaan foto polos *x-ray*. Temuan yang didapatkan berupa tampak opasitas ground-glass dengan infiltrat pada bagian tepi, gambaran air bronchogram, dan penebalan pada pleura (Shi et al., 2020). Umumnya pasien yang terkonfirmasi *RT-PCR* SARS-COV-2 memiliki gambaran CT Scan yang normal, dibandingkan dengan pasien yang sehari sebelum dilakukan deteksi RNA SARS-CoV-2 umumnya cenderung memperlihatkan hasil yang abnormal (Bernheim et al., 2020).

Berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO, kasus suspek COVID-19 dapat ditegakkan apabila memiliki riwayat kontak pertama kali dengan penderita dan memiliki gejala klinis yang mendukung infeksi virus. Pada kondisi pandemi saat ini, sangat sulit untuk melakukan *tracing* oleh karena kemampuan infeksius yang tinggi (Zu et al., 2020). Maka dari itu, pasien tanpa riwayat kontak yang jelas harus memenuhi beberapa kriteria berikut (Tabel 2.1).

<b>Kasus Suspek COVID-19</b>	
Apabila terdapat salah satu kondisi berikut	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Demam dengan/atau gejala gangguan saluran napas (batuk)</li> <li>● Gambaran pneumonia pada foto thoraks</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Jumlah hitung normal atau limfositopenia pada onset awal penyakit</li> </ul>
+ Disertai salah satu kondisi berikut *14 hari terakhir sebelum onset penyakit	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Melakukan riwayat perjalanan ke Wuhan, China; atau berpergian ke daerah endemik lainnya; atau pada daerah yang terdapat pasien terkonfirmasi COVID-19</li> <li>● Melakukan kontak dengan masyarakat yang berasal dari Wuhan; atau memiliki kontak erat dengan pasien dengan gejala demam dan/atau gejala pernapasan lainnya (batuk, sesak, dan lain-lain)</li> </ul>
<b>Kasus Konfirmasi COVID-19</b>	
Apabila pasien suspek COVID-19 memiliki salah satu bukti pemeriksaan etiologi	Terdapat hasil positif pada hasil <i>sequencing</i> asam nukleat COVID-19 pada spesimen darah dan sekret pernapasan; atau terdapat hasil yang homolog terhadap gen pengkode COVID-19

Sumber : Zu, Z.Y. *et al.* (2020)

**Tabel 2. 1 Kriteria Skrining dan Diagnosis COVID- 19**

Dari beberapa pemeriksaan penunjang yang umum dilakukan terkait kecurigaan terhadap suspek COVID-19 dapat dilakukan *RT-PCR assay* pada gen pengkode COVID-19 yang homolog terhadap sampel sekret respiratorik dan darah pasien. Pasien yang telah terkonfirmasi dapat dikelompokkan sesuai dengan manifestasi klinis yang dilaporkan.(Tabel 2).

**Temuan Klinis yang Berkaitan dengan Berat Derajat Penyakit**

Derajat Ringan	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gejala klinis ringan :  demam (&lt;38°C, tanpa pengobatan sebelumnya, disertai/tanpa gejala batuk, tidak disertai sesak, dan tanpa gejala atau riwayat penyakit kronik sebelumnya</li> <li>● Tidak ditemukan adanya kelainan yang menunjukkan gambaran pneumonia</li> </ul>
Derajat Sedang	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Terdapat gejala demam dan gejala respiratorik (batuk, sesak, dan lain-lain)</li> <li>● Telah ditemukan adanya kelainan yang menunjukkan gambaran pneumonia</li> </ul>
Derajat Berat	<p>Apabila didapatkan salah satu kondisi berikut ini :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ distres napas (Frekuensi napas <math>\geq 30</math> kali/menit)</li> <li>❖ SpO<sub>2</sub> (saturasi oksigen <math>\geq 93\%</math> saat istirahat)</li> <li>❖ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (rasio tekanan parsial oksigen/ fraksi oksigen <math>\leq 300</math> mmHg)</li> </ul>
Kondisi Kritis	<p>Apabila didapatkan salah satu kondisi berikut ini :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Gagal napas; segera membutuhkan ventilasi mekanik</li> <li>❖ Terdapat tanda-tanda renjatan</li> <li>❖ Temuan gagal organ ekstrapulmonal; segera membutuhkan perawatan intensif (<i>ICU</i>)</li> </ul>

Sumber : Zu, Z.Y. *et al.* (2020)

**Tabel 2. 2 Klasifikasi Temuan Klinis COVID-19 Terhadap Derajat Berat Penyakit**

### 2.1.6 Terapi Farmakologi COVID-19

Spektrum pemberian terapi farmakologi pada pasien COVID-19 ditentukan berdasarkan patofisiologi atau perjalanan penyakit tiap pasien. Pada onset awal penyakit sebagian besar terjadi replikasi dari virus SARS-CoV-2 yang cukup masif. Oleh karena itu, pemberian medikamentosa yang terpilih adalah terapi yang dapat memberikan efek langsung terhadap virus SARS-CoV-2 sehingga diharapkan dapat mencegah terjadinya efek destruksi dari virus tersebut lebih jauh. Apabila pada onset awal penyakit tidak mendapatkan terapi atau sejak awal onset

penyakit tidak mendapatkan terapi sama sekali, maka pemberian terapi yang tepat digunakan adalah pemberian terapi dengan efek menurunkan reaksi imunitas atau reaksi inflamasi sistemik, oleh karena adanya disregulasi sistem imun yang dapat merusak jaringan sekitar.

Selain meninjau dari perjalanan penyakit COVID-19, penggunaan medikamentosa juga mempertimbangkan derajat berat penyakit, yaitu pada penderita asimtomatik yang terkonfirmasi COVID-19, derajat ringan, derajat sedang, derajat berat, dan pada pasien dengan kondisi kritis. tentu dengan perbedaan derajat tersebut terdapat perbedaan terhadap panduan pemberian dan juga substitusi baik pada terapi konvensional dan terapi adjuvan. Berikut ini panduan pemberian medikamentosa pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang mendapatkan terapi rawat inap di rumah sakit.

<b>Berat Derajat Penyakit</b>	<b>Skenario Klinis</b>	<b>Rekomendasi Terapi</b>	<b>Rekomendasi terapi antikoagulan</b>
Pasien rawat inap tanpa penggunaan suplementasi terapi oksigen	Semua pasien yang terkonfirmasi COVID 19 Pasien dengan faktor risiko tinggi memiliki progres penyakit derajat berat	Penggunaan kortikosteroid sistemik tidak direkomendasikan, sebagai contoh dexamethasone Penggunaan antiviral, sebagai contoh remdesivir	Pada pasien tanpa indikasi terapi antikoagulan : Pemberian dosis profilaksis heparin, kecuali pada pasien dengan kontraindikasi dan wanita dalam kehamilan
Pasien rawat inap dengan penggunaan suplementasi terapi oksigen	Pasien dengan kebutuhan suplementasi oksigen minimal (terapi oksigen konvensional)  Pasien dengan pemberian dexamethasone yang memiliki	Penggunaan antiviral, sebagai contoh remdesivir  Pemberian PO baricitinib atau IV tocilizumab	Bagi pasien tanpa kehamilan dengan kadar D-dimer diatas ambang batas normal disertai tanpa faktor risiko perdarahan :  Diluar kriteria diatas : Pemberian dosis profilaksis heparin, terkecuali apabila terdapat

	kebutuhan oksigen tinggi disertai reaksi inflamasi sistemik		kontraindikasi dan pasien dalam kehamilan
Pasien rawat inap dengan kebutuhan oksigen dengan <i>HFNC</i> atau <i>NIV</i>	Sesuai dengan berat derajat penyakit	<p>Segera memulai salah satu terapi berikut ini, apabila belum pernah diberikan sebelumnya :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dexamethasone + PO baricitinib</li> <li>● Dexamethasone + tocilizumab</li> </ul> <p>Apabila baricitinib, tofacitinib, tocilizumab, atau sarilumab sulit dijangkau :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dexamethasone</li> </ul> <p>Tambahkan remdesivir pada sebagai opsi terapi pada pasien dalam keadaan tertentu</p>	<p>Pemberian dosis profilaksis heparin, terkecuali apabila terdapat kontraindikasi dan pasien dalam kehamilan</p> <p>Pada pasien dengan pemberian terapi heparin sebelum memasuki perawatan <i>ICU</i> , maka direkomendasikan mengubah dengan dosis profilaksis heparin, terkecuali apabila terdapat indikasi pengobatan terapeutik antikoagulan lanjutan.</p>
Pasien rawat inap dengan kebutuhan oksigen dengan <i>MV</i> dan <i>ECMO</i>	Sesuai dengan berat derajat penyakit	<p>Segera memulai salah satu terapi berikut ini, apabila belum pernah diberikan sebelumnya :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dexamethasone + PO baricitinib</li> <li>● Dexamethasone + tocilizumab</li> </ul> <p>Apabila baricitinib, tofacitinib, tocilizumab, atau sarilumab sulit</p>	

		dijangkau : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethasone</li> </ul>	
<p>Kata Kunci : <i>ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; MV : Mechanical Ventilation; HFNC = high-flow nasal cannula; NIV = noninvasive ventilation; IV = intravenous; PO = oral; ICU = intensive care unit;</i></p>			

**Sumber : Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.(2020) National Institutes of Health**

**Tabel 2. 3 Panduan Manajemen Rawat Inap Terapi Pasien Konfirmasi COVID-19**

Pada pasien yang mendapatkan perawatan di rumah sakit tanpa penggunaan suplementasi oksigen sebagian besar berasal dari populasi heterogen. Penderita tersebut diperkirakan mendapatkan diagnosis selain COVID-19 tetapi juga memiliki koinfeksi COVID-19 dengan derajat ringan sampai sedang, dan tidak jarang prognosis penyakit dapat lebih buruk. Oleh karena itu, pemberian antiviral dipercayai dapat memperbaiki keadaan pasien. Pemberian remdesivir terbukti aman diberikan pada pasien dewasa yang mendapatkan perawatan di rumah sakit dan pada pasien yang dilakukan rawat jalan. Pemberian obat ini memiliki efek terapi yang baik apabila diberikan pada pasien dengan derajat ringan sedang yang memiliki kecenderungan memburuk. Pemberian remdesivir menurut penelitian, memiliki perbaikan gejala klinis dibandingkan dengan pemberian regimen standar setelah diberikan selama 5 hari atau saat pasien telah tiba masa pemulihan (Spinner et al., 2020). Walaupun sampai saat ini belum terdapat penelitian yang melaporkan penurunan jumlah mortalitas. Selain itu, terdapat terdapat beberapa obat yang perlu dihindari, salah satunya adalah dexamethasone yang memiliki efek imunomodulator pada pasien COVID-19. Namun, pada beberapa penelitian melaporkan tidak ditemukan adanya perbaikan gejala pada pemberian obat tersebut serta terdapat hubungan peningkatan mortalitas pada pemberian dexamethasone dibandingkan pasien kontrol yang sedang mendapatkan perawatan di rumah sakit tanpa membutuhkan bantuan oksigen (Crothers et al., 2022; P et al., 2021).

Penggunaan terapi oksigen konvensional memiliki pengaruh terhadap perbaikan jangka pendek baik pada pasien dengan pemberian medikamentosa dan pasien tanpa pemberian regimen terapi, sehingga dapat mencegah terjadinya perburukan kondisi lebih lanjut. Namun, sampai saat ini belum terdapat penelitian yang mengungkapkan bahwa belum ditemukan suatu parameter perbaikan gejala klinis maupun hasil laboratorium yang menggambarkan perbaikan kondisi tersebut. Menurut rekomendasi pengobatan medikamentosa yang dapat diberikan pada pasien dengan penggunaan bantuan oksigen, yaitu kombinasi pemberian dexamethasone dan remdesivir (Beigel et al., 2020). Walaupun beberapa penelitian masih memberikan argumen pro dan kontra terhadap pemberian kortikosteroid pada kondisi berikut, penggunaan dexamethasone dipertimbangkan pada pasien yang mutlak memerlukan bantuan oksigen dibandingkan dengan pasien dengan kebutuhan terapi oksigen secara minimal, sedangkan remdesivir masih tetapi digunakan sebagai terapi pilihan (Ali et al., 2022). Hal ini terbukti pada salah satu penelitian dilaporkan bahwa kemampuan perbaikan klinis pasien terbukti lebih baik pada pemberian remdesivir dibandingkan pasien dengan terapi bantuan oksigen saat pertama kali dirawat di rumah sakit. Oleh karena itu, beberapa penelitian merumuskan suatu hipotesis bahwa pengobatan remdesivir saat onset awal penderita terkonfirmasi COVID-19 dapat memperbaiki perjalanan penyakit. Bahkan dengan memberikan terapi kombinasi dari kedua pengobatan ini, beberapa penelitian melaporkan bahwa dapat mencegah penggunaan ventilasi mekanik serta ditemukan 2 dari 3 pasien dengan pemberian terapi kombinasi tersebut memiliki jumlah mortalitas yang jauh lebih sedikit dibandingkan pasien dengan terapi oksigen konvensional atau HFNC saat pertama kali dirawat di rumah sakit (WHO Solidarity Trial Consortium., 2022).

Apabila terdapat peningkatan marka inflamasi pada pemeriksaan laboratorium disertai penggunaan bantuan oksigen, menurut panduan direkomendasikan penggunaan 2 regimen terapi dari jenis yang berbeda dengan kemampuan imunomodulator, sebagai contoh dexamethasone dengan baricitinib atau tocilizumab.(Derde et al., 2021) Baricitinib memiliki mekanisme kerja menghambat kerja Janus Kinase (JAK),sedangkan tocilizumab berfungsi

menghambat interleukin (IL)-6. (Kalil et al., 2021) Kedua dari obat ini berfungsi menghambat perlekatan sitokin menuju sel efektor. Namun, sampai saat ini masih sedikit studi yang membandingkan efikasi dari kedua regimen tersebut, sehingga kedua obat tersebut dapat menjadi salah satu opsi pengobatan. Penggunaan regimen kombinasi golongan IL-6 inhibitor dan JAK inhibitor beserta kortikosteroid memiliki bukti perbaikan klinis yang cukup kuat, sehingga kedua obat tersebut dijadikan sebagai pedoman pada pasien COVID-19 yang sedang mendapatkan terapi oksigen selain terapi oksigen konvensional, seperti *HFNC*, *NIV*, *ECMO*, dan *MV* (Marconi et al., 2021). Menurut percobaan klinis dari pemberian medikamentosa tocilizumab meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada pasien dengan perawatan ICU dengan memperbaiki keadaan hipoksemia dan tanda inflamasi sistemik, walaupun belum sepenuhnya diketahui efektivitas pada pasien dengan perawatan *MV*. Pengobatan baricitinib dilaporkan memiliki kemampuan penurunan jumlah mortalitas serta tidak ditemukan efek samping yang berarti pada saat pasien dalam perawatan *MV* atau *ECMO*, walaupun demikian beberapa penelitian mengatakan efikasi dari pengobatan ini cukup rendah pada derajat pasien tersebut (Abani et al., 2022). Sehingga kedua dari pengobatan ini menurut pedoman mengatakan bahwa kedua regimen pengobatan tersebut perlu mendapatkan terapi kortikosteroid sebelumnya.

Beberapa penelitian mengatakan bahwa jenis antikoagulan yang memiliki efek yang baik terhadap menurunkan risiko perdarahan adalah heparin. Pada percobaan klinis dalam membandingkan dosis terapi heparin terhadap dosis profilaksis terhadap pasien rawat inap tanpa membutuhkan perawatan *ICU*. Dari percobaan tersebut didapatkan terdapat beberapa hari masa tanpa perawatan intensif dibandingkan dengan pasien tanpa pemberian heparin, walaupun tidak didapatkan temuan mengenai penurunan mortalitas beserta lama durasi rawat inap yang signifikan (PR et al., 2021). Terdapat laporan penelitian lainnya yang mengemukakan bahwa penggunaan dosis terapeutik heparin memiliki kemampuan menurunkan mortalitas dalam 28 hari, tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan pengaruh heparin dalam menurunkan jumlah pasien yang

dirawat di *ICU* apabila dibandingkan pada pasien dengan mengikuti pedoman standar sebelumnya. Serta terdapat laporan lanjutan yang mengatakan bahwa penggunaan dosis terapeutik heparin memiliki lebih sedikit kasus terjadinya kejadian tromboembolisme vena dan arteri serta penurunan jumlah mortalitas selama 30 hari secara signifikan (Sholzberg et al., 2021).

### **2.1.1 Definisi COVID-10**

Novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) yang lebih dikenal dengan COVID-19 merupakan virus patogen yang telah menjadi penyebab Kejadian Luar Biasa (KLB) penyakit pneumonia di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Virus berasal memiliki karakteristik virus sesuai yang berasal dari serapan Bahasa Latin yang bermakna “mahkota”(Eroğlu & Kelimeler Öz, 2020). Hal ini dapat diidentifikasi melalui mikroskop transmisi elektron dengan gambaran virion yang berbentuk seperti matahari. berasal merupakan virus yang dapat menginfeksi mamalia dan beberapa jenis unggas, salah satunya ialah kelelawar sebagai reservoir(Ge et al., 2017; Woo et al., 2012).

Coronavirus memiliki manifestasi klinis pada sistem pencernaan dan respirasi yang dikelompokkan beberapa subtipe, seperti Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus, Gammacoronavirus(Fehr et al., 2017). Varian alfa dan beta merupakan subtipe pertama yang ditemukan yang menginfeksi sebagian besar unggas, sedangkan kedua varian setelahnya lebih dominan menginfeksi pada mamalia, seperti kelelawar yang menyebarkan ke musang atau bahkan unta berpuncuk satu yang menginfeksi secara langsung ke manusia pada virus MERS-CoV. Coronavirus sebelumnya belum menjadi suatu kekhawatiran yang mendunia sampai pada tahun 2003, kemudian diawali dengan penjangkitan virus MERS dilanjutkan dengan COVID-19 beberapa waktu dekat yang lalu(de Wit et al., 2016; Li et al., 2020; Yang & Leibowitz, 2015).

## **2.3 Tinjauan Mengenai Vitamin D**

Penggunaan terapi suportif dengan vitamin D sejak dahulu digunakan pada beberapa penyakit yang disebabkan oleh berbagai macam penyakit yang

melibatkan disregulasi dari sistem imun tubuh dan beberapa kasus infeksi pada saluran pernapasan. Oleh karena itu, vitamin D diduga memiliki kemampuan dalam memberikan efek imunomodulator pada pasien COVID-19. Namun, sampai saat ini studi klinis masih sangat minim dalam melaporkan efektifitas sehingga masih menjadi suatu kontroversial dalam pedoman pengobatan pada pasien COVID-19.

### **2.2.1 Metabolisme vitamin D**

Bentuk vitamin D dalam tubuh terbagi atas dua bagian, yaitu vitamin D endogen atau lebih dikenal dengan cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) dan vitamin D eksogen dengan nama lain ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>). Vitamin D<sub>3</sub> dihasilkan melalui paparan sinar matahari yang memancarkan sinar ultraviolet B (UVB) yang dapat mengubah konformasi ikatan cincin sterol dari prekursor vitamin D (7-dehydrocholesterol) menjadi pro vitamin D<sub>3</sub> kemudian dialirkan ke darah melalui sistem porta hepatica dan mengalami perubahan menjadi 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D) dengan bantuan enzim 25-hydroxylase dan kelompok enzim sitokrom P450. Kemudian, akan diedarkan juga ke ginjal dalam bentuk hormonal yang disebut dengan calcidiol yang memiliki bentuk aktif yaitu calcitriol 1,25 dihidrokolekalsiferol(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Nilai normal konsentrasi vitamin D berkisar antara 21-29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L). Dalam pemeriksaan laboratorium umumnya digunakan bentuk inaktif atau biomarker dari vitamin D yaitu cholecalciferol. Hal ini terjadi karena bentuk aktif dari vitamin D<sub>3</sub> calcitriol memiliki konsentrasi dalam sirkulasi darah yang lebih sedikit dibandingkan dengan bentuk inaktifnya. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan hal tersebut dapat terjadi, yaitu calcitriol merupakan bentuk hormonal sehingga sangat dipengaruhi oleh regulasi hormon paratiroid (PTH) dan konsentrasi kalsium dan fosfor dalam darah. Sehingga dalam penentuan ambang batas dalam menentukan status defisiensi vitamin D dalam tubuh tidak dapat menjadi suatu ketentuan.

### 2.2.2 Efek Imunomodulator pada vitamin D

Peran vitamin D sebagai agen imunomodulator hampir memiliki peran pada setiap tahapan sistem imunitas tubuh, yaitu meliputi penguatan perlindungan fisik ( tautan sel), imunitas non spesifik ( imunitas bawaan) dan imunitas spesifik (imunitas adaptif). Mekanisme pertahanan awal tubuh terhadap infeksi patogen melalui sistem imun bawaan melalui pengenalan patogen oleh *Toll like Receptors (TLRs)* yang merupakan salah satu bagian dari *Pathogen Recognition Receptors (PRR)* yaitu tipe *TLR2* yang meningkatkan aktivitas keratinosit dalam menghasilkan *CYP27B1* dan *VDR (Vitamin D Receptor)* sehingga meningkatkan pengeluaran *25(OH)D* dan *1,25(OH)<sub>2</sub>D* dalam sirkulasi sehingga menstimulasi pelepasan sitokin dan *Antimicrobial Peptides (AMPs)*. Pelepasan *AMPs* yaitu dalam bentuk cathelicidin dan akan mempengaruhi netralisasi toksin yang dihasilkan oleh suatu patogen serta dapat melakukan perforasi membran sel. Sehingga penggunaan suplementasi vitamin D dari beberapa percobaan klinis dapat menghambat replikasi bakteri dan virus, salah satunya bakteri *M. tuberculosis* dan menghambat replikasi virus pada influenza tipe A serta beberapa penyakit infeksi oportunistik lainnya.

Apabila pertahanan lini pertama tidak dapat sepenuhnya melakukan pertahanan terhadap patogen tersebut. Vitamin D dapat berperan langsung melalui pelekatan *VDR* terhadap *Antigen Presenting Cells (APC)* atau secara tidak langsung melalui transmisi sinyal parakrin. Hal ini dibuktikan melalui penghambatan proses maturasi dari sel dendritik sehingga dapat menghambat *Th1* yang memproduksi sitokin proinflamasi (*TNF-alfa*, *INF-beta*, *INF- gamma* dan *granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)*). Sebaliknya, terjadi peningkatan produksi *Th2* dan *Treg* yang memproduksi sitokin anti-inflamasi (*IL-4*, *IL-5*, dan *IL-10*). Pada tahapan ini vitamin D berperan sebagai imunomodulator pada penyakit kronik, sebagai contoh pada kasus penyakit autoimun vitamin D bekerja dengan menghambat proliferasi sel memori limfosit B sehingga dapat menekan produksi imunoglobulin.

### 2.2.3 Rasionalisasi dosis suplementasi vitamin D3

Beberapa penelitian mengenai kadar konsentrasi vitamin D 25(OH)D masih menjadi suatu perdebatan. Selama beberapa tahun diyakini bahwa kadar konsentrasi yang normal seharusnya berada diatas nilai 50 nmol/L agar setidaknya dapat menjaga kesehatan tulang. Namun, beberapa ahli mengatakan konsentrasi diatas nilai 75 nmo/l telah menjamin kebutuhan fungsi muskuloskeletal dalam menjalankan aktivitas sehari-hari. Setelah melewati beberapa tahun pengkajian dalam menentukan tingkat standar konsentrasi optimal dalam mencegah berbagai macam penyakit, didapatkan bahwa pada populasi penelitian dengan kadar konsentrasi vitamin D di atas 100 nmol/L memberikan efek protektif terhadap berbagai penyakit, sebagai contoh preeklamsia, diabetes gestasional, kelahiran prematur, diabetes serta penyakit COVID-19. Sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi vitamin D 25(OH)D yang normal berada pada 75-150 nmol/L. Berikut ini adalah kisaran konsentrasi status vitamin D yang dapat simpulkan.

Kategori	konsentrasi 25(OH)D dalam satuan nmol/L
defisiensi berat	<25
defisiensi menengah	25-<50
Insufisiensi	50-<75
Cukup	75-<100
Optimal	100-<150
Meningkat	150-<250
Overdosis	$\geq$ 250
Intoksikasi	$\geq$ 375

Sumber : Bleizgys, A. (2021)

Tabel 2. 4 Kategori Status Vitamin D 25(OH)D

Dengan mengetahui status vitamin D berdasarkan lampiran tabel diatas, penentuan dosis dapat disesuaikan dengan target konsentrasi yang diharapkan. Pemberian suplementasi vitamin D terdiri dari dua pilihan, yaitu pengobatan dosis profilaksis dan dosis terapeutik. Dosis terapeutik diberikan pada pasien dengan kategori kurang mencukupi dan defisiensi. Pada beberapa penelitian mengatakan bahwa pada penderita dengan kondisi obesitas >90 kg, pasien malabsorpsi, dan pada kondisi tertentu lainnya, perlu diberikan 2-3 kali lipat dari dosis standar yaitu diatas 10.000 IU/hari selama mempertimbangkan keamanan obat bagi populasi yang diberikan intervensi. Pada pasien yang memiliki risiko terjadinya hiperkalsemia perlu dilakukan monitoring kadar kalsium dalam darah, urin, kadar 25(OH)D, dan kadar PTH. Apabila setelah diberikan intervensi pengobatan terjadi overdosis maka disarankan untuk menurunkan setengah dosis atau segera dihentikan. berikut ini rekomendasi dosis penggunaan pada tiap jenis terapi.

Umur Pasien	Rekomendasi Dosis Harian (IU/hari)	Rekomendasi Dosis Intermiten	Toleransi Batas Dosis Harian
Bayi <6 bulan	400–600	–	1000
Bayi 6–<12 bulan	600–800	–	1000
Anak 1–10 tahun	600–1000	–	2000
Remaja 11–<18 tahun	800–2000	25.000 IU/5-2 minggu	4000
Dewasa 18–<75 tahun	1000-2000	25.000 IU/4-2 minggu	4000
Dewasa ≥ 75 tahun	2000-4000	25.000 IU/2-1 minggu	4000

Sumber : Bleizgys, A. (2021)

**Tabel 2. 5 Panduan Pemberian Dosis Profilaksis Vitamin D**

Umur Pasien	Rekomendasi Dosis Harian dan Durasi Pengobatan	Rekomendasi Dosis Intermiten dan Durasi Pengobatan
Bayi < 1 bulan	1000 IU/ hari selama 3 bulan	–
Bayi 1–<12 bulan	2000 IU/ hari selama 3 bulan	–
Anak 1–<11 tahun	3000–6000 IU/ hari selama 3 bulan	–
Anak 11–<18 tahun	6000 IU/ hari selama 3 bulan	50.000 IU/ minggu selama 1.5–2 bulan
Dewasa	6000 IU/ hari selama 3 bulan	50.000 IU/ minggu selama 2 bulan

Sumber : Bleizgys, A. (2021)

**Tabel 2. 6 Panduan Pemberian Dosis Terapeutik Vitamin D**

#### 2.4 Hubungan kadar konsentrasi vitamin D [25(OH)] terhadap COVID-19

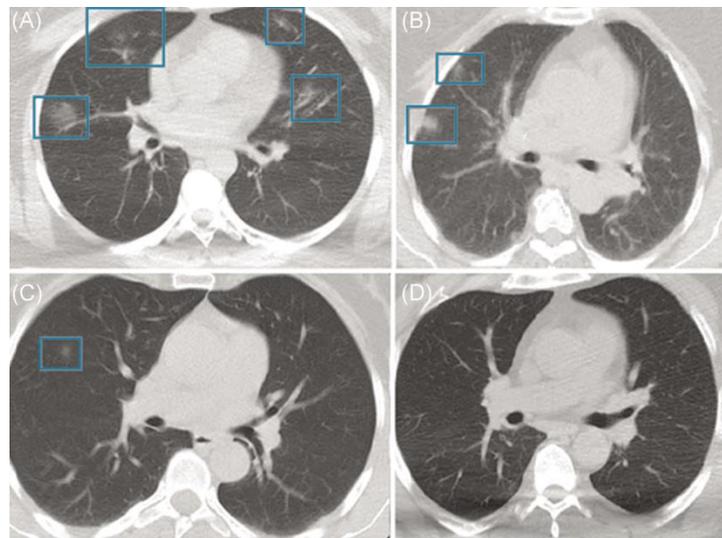
Perbedaan status profil vitamin D pada pasien COVID-19 dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti umur, jenis kelamin, etnik, riwayat komorbid, Indeks Massa Tubuh (IMT), serta wilayah populasi tersebut berasal. Beberapa studi yang dikembangkan di Benua Eropa mendapatkan laporan mengenai sekitar 67.2% pasien yang terkonfirmasi positif *RT-PCR* memiliki kadar konsentrasi vitamin D di bawah 30 ng/ml ( 75 nmol/L) (Ilie et al., 2020; Maghbooli et al., 2020). Salah satu penelitian di Negara Swiss, melakukan percobaan klinis dengan studi retrospektif mengungkapkan bahwa sebanyak 107 pasien COVID-19 memiliki kadar vitamin D lebih rendah setelah terkonfirmasi positif melalui pemeriksaan *PCR assay* (D'avolio et al., 2020). Hal ini disebabkan oleh karena letak lintang yang tinggi dari garis khatulistiwa yang menyebabkan paparan sinar matahari pada daerah tersebut pada periode waktu tertentu sangat minim. Sehingga dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kerentanan terhadap paparan virus SARS-COV-2 memiliki hubungan yang

cukup signifikan dengan kadar vitamin D dalam tubuh yang rendah. Bahkan pada penelitian cohort dengan melibatkan 489 pasien yang sebelumnya telah melalui pemeriksaan kadar konsentrasi vitamin D sebelum dilakukan pemeriksaan PCR, menunjukkan terdapat 1.77 kali risiko terinfeksi COVID-19 pada pasien dengan vitamin D yang kurang mencukupi dibandingkan pasien dengan kadar vitamin D yang terpenuhi (Meltzer et al., 2020). Sehingga dapat dianalogikan bahwa semakin tinggi kadar vitamin D, maka semakin rendah risiko terinfeksi COVID-19. Oleh karena itu, beberapa pemerintahan di negara Benua Eropa, mewajibkan untuk meningkatkan asupan diet makanan yang kaya akan vitamin D serta menganjurkan mengonsumsi suplemen vitamin D tambahan selama masa pandemi COVID-19.

Beberapa penelitian terkini, mengungkapkan bahwa kadar vitamin D yang melebihi  $>30$  ng/ml memiliki hubungan yang signifikan terhadap penurunan risiko terjadinya penyakit koagulopati pada pembuluh darah (Zhang et al., 2020). Keadaan koagulopati atau lebih dikenal dengan pengentalan darah disebabkan oleh karena terjadinya adanya ketidakseimbangan produksi dan lisis dari fakto koagulan dan fibrinolisis (Zhang et al., 2018). Infeksi virus kerap memiliki peran secara tidak langsung terhadap kondisi ini. Infeksi virus SARS-CoV-2 melalui stimulasi respon proinflamasi dan penekanan respon antiinflamasi, sehingga terjadi disfungsi sel endotelial yang menyebabkan peningkatan formasi benang fibrin (Levi & van der Poll, 2017; Wong et al., 2017). Pada keadaan COVID-19 dengan gejala respiratorik dengan tingkat D-dimer yang tinggi memiliki kemungkinan terjadinya distress napas yang menyebabkan desaturasi oksigen. Sehingga dengan pemberian memperbaiki kadar vitamin D yang mencukupi pada pasien COVID-19 dapat memperbaiki risiko terjadinya koagulopati pada pembuluh darah dan memperbaiki oksigenasi, sehingga dengan harapan dapat memperbaiki derajat penyakit COVID-19 (Cooper et al., 2020; Gattinoni et al., 2020).

Kondisi klinis yang paling sering didapatkan pada pasien COVID-19 adalah terjadinya edema paru (Hani et al., 2020). Diagnosis tersebut didapatkan melalui pemeriksaan foto thorax dengan bantuan alat CT scan dengan

memperlihatkan *Ground-Glass Opacity* (GGO) dengan gambaran patologis berupa kerusakan difus pada alveolar (de Maat et al., 2020a). Hal ini dapat terjadi melalui peningkatan permeabilitas vaskular pada paru-paru yang diinduksi oleh ketidakmampuan regulasi *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) dalam menekan akumulasi masif dari angiotensin II yang menyebabkan stres oksidatif yang berlebih dan memicu reaksi inflamasi dan pembentukan jaringan fibrotik (Aygün, 2020; de Maat et al., 2020; Sparks et al., 2014). Pada studi eksperimental terkini mengungkapkan bahwa ekspresi ACE dapat diperbaiki melalui suplementasi vitamin D sehingga terjadi penurunan kadar renin dan angiotensin II dalam darah (J. Xu et al., 2017). Dengan kemampuan protektif tersebut diharapkan dapat memperbaiki gambaran GGO pada pemeriksaan selanjutnya dan regulasi ACE-2 dapat kembali normal.



**Sumber : Demir et al., 2021**

**Gambar 2. 1 Gambaran GGO Pada Kondisi Edema Paru Pasien COVID-19**