

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN COVID-19**

*RELATIONSHIP OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH
SEVERITY OF COVID-19*

**SITI AYU SAPUTRI
C185191006**



**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN COVID-19**

*RELATIONSHIP OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH
SEVERITY OF COVID-19*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Disusun dan diajukan oleh:

**SITI AYU SAPUTRI
C185191006**

**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN DERAJAT KEPARAHAN COVID - 19

Disusun dan diajukan oleh

SITI AYU SAPUTRI
Nomor Pokok : C185191006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 02 Agustus 2023 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001



Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P,Sp. P(K)
NIP. 19650723 199703 1 003

**Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siti Ayu Saputri
NIM : C185191006
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

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

Makassar, Mei 2023

Yang menyatakan,



Siti Ayu Saputri

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan Hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
1. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P; Dr.dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P (K); dan dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K)** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenalkan pula saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A**, selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, selaku Rektor Unhas saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis FK Unhas, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)** selaku Dekan FK Unhas saat ini.

3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** sebagai Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.
4. **Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, K-KV**, sebagai Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo sebelumnya dan **Prof Dr dr Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC, KAKV**, sebagai Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo saat ini beserta jajaran direksi atas segala dukungannya.
5. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya dan **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas,.
6. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas,.
7. **dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
9. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr.dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P, Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansya,**

- Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr.Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
10. Teman-teman seperjuangan, Pneumothorax Juli 2019, **dr. Fared Rofiansyah Noor, dr. Alfiah, dr. Dwi Anggita, dr.Julinda Trijayanti, dr. Nur Zam Zam** atas kebersamaan, persaudaraan dan dukungan selama pendidikan.
 11. **Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS** Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta **Staf Perawat RSUP Wahidin Sudirohusodo** atas dukungan, bantuan dan kerjasamanya selama pendidikan.
 12. Suami tercinta, **dr. Muhammad Irfandi Musyafir** serta anak saya, **Ghania Abiyasa Irfandi** atas doa, dukungan dan motivasi selama penulis menempuh pendidikan.
 13. Orang tua, **Dr. Mansyur Radjab, M.Si** dan **Siti Zuryati Ahsar** serta mertua, saya **Drs. Musyafir Arifin Nu'mang** dan **Ir. Sri Hartati Azis**, yang tiada henti memberikan doa dan dukungan.
 14. Kepada keluarga besar, saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti Pendidikan.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, 8 Mei 2023

Penulis

ABSTRAK

Nama : Siti Ayu Saputri
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Hubungan Kadar Vitamin D Serum dengan Derajat Keparahan COVID-19

Latar Belakang : Berdasarkan laporan WHO, tercatat 193 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan angka kematian lebih dari 6.2 juta kasus per April 2022. Sangat penting untuk mengidentifikasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang mungkin berkontribusi terhadap tingkat keparahan infeksi COVID-19, salah satunya adalah vitamin D. Beberapa penelitian telah menunjukkan kekurangan vitamin D terkait dengan tingkat keparahan COVID-19. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar vitamin D serum [25(OH)D] dengan derajat keparahan COVID-19.

Metode : Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional* pendekatan retrospektif pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo periode Juni 2020-Juni 2021. Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil : Total subjek penelitian berjumlah 360 orang. Subjek penelitian mendapatkan kasus terbanyak adalah laki-laki (50.6%), usia 18-39 tahun \geq 50 tahun (35.8%), tidak obes (96,95%), tanpa komorbid (46,4%), komorbid hipertensi (19%), derajat keparahan COVID-19 tidak berat (75%). Kasus terbanyak berdasarkan kadar vitamin D serum adalah insufisiensi (40%). Rerata kadar vitamin D serum pada subjek dengan derajat keparahan COVID-19 tidak berat lebih rendah dibandingkan derajat keparahan berat pada setiap klasifikasi kadar vitamin D serum, perbedaan tidak menunjukkan hasil signifikan secara statistik ($p < 0.05$).

Kesimpulan : Tidak ada hubungan antara kadar vitamin D serum [25(OH)D] dengan derajat keparahan COVID-19.

Kata Kunci : Kadar vitamin D serum [25(OH)D], derajat keparahan, COVID-19.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	I
HALAMAN PENGAJUAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SINGKATAN	x
1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Coronavirus Disease</i> 2019 (COVID-19)	5
2.1.1 Etiopatogenesis COVID-19	5
2.1.2 Klasifikasi COVID-19	10
2.1.3 Faktor Risiko Tingkat Keparahan COVID-19	12

2.2 Vitamin D	16
2.2.1 Sintesis dan Metabolisme Vitamin D	16
2.2.2 Klasifikasi Kadar dan Status Vitamin D	18
2.2.3 Vitamin D dan Sistem Imun	20
2.2.4 Defisiensi Vitamin D dan Risiko Infeksi Pernapasan	23
2.3 Vitamin D dan COVID-19.....	25
2.3.1 Mekanisme Aktivitas Antivirus dan Modulasi Sistem Imun Bawaan	25
2.3.2 Vitamin D dan Modulasi Respon Imun Adaptif	27
2.3.3 Modulasi ACE-2 dan Sistem Renin Angiotensin	28
2.3.4 Kadar Vitamin D dan Derajat Keparahan COVID-19	29
2.4 Kerangka Teori Penelitian	32
2.5 Kerangka Konsep Penelitian	33
3 METODE PENELITIAN	34
3.1 Rancangan Penelitian	34
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
3.3 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	34
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
3.5 Identifikasi Variabel	35
3.6 Definisi Operasional	36
3.7 Alur Penelitian	40
3.8 Prosedur Penelitian	40
3.9 Pengolahan Data dan Analisis Data	41
3.10 Penyajian Data	42
3.11 Interpretasi Data	42
3.12 Pelaporan.....	42
3.13 Organisasi Penelitian	42

3.14 Etika Penelitian.....	43
4 HASIL PENELITIAN	44
4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	44
4.2 Karakteristik Dasar Berdasarkan Derajat Kepararahan COVID-19 ..	46
4.3 Gambaran Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D]	48
4.4. Karakteristik Dasar Berdasarkan Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D	49
4.5. Analisis Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D] dengan Derajat Kepararahan COVID-19	51
5 PEMBAHASAN.....	54
5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian dan Hubungannya dengan Derajat Kepararahan COVID-19	54
5.2 Gambaran Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D]	63
5.3 Karakteristik Dasar Berdasarkan Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D]	65
5.4 Analisis Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D] dengan Derajat Kepararahan COVID-19	69
5.5 Keterbatasan Penelitian	73
6 PENUTUP	74
6.1 Kesimpulan	74
6.2 Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur morfologi SARS-CoV-2	6
Gambar 2. Patogenesis COVID-19	8
Gambar 3. Respon imun adaptif terhadap infeksi SARS-CoV-2	9
Gambar 4. Metabolisme vitamin D	17
Gambar 5. Efek Vitamin D pada Sel Imun	21
Gambar 6. Representasi skematis fungsi vitamin D pada sistem imun bawaan dan adaptif	22
Gambar 7. Imunitas bawaan terkait vitamin D dan respon autofagi terhadap Infeksi COVID-19.....	26
Gambar 8. Peran vitamin D pada COVID-19	28

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor Risiko COVID-19 Parah oleh Beberapa Institusi	13
Tabel 2. Klasifikasi Kadar dan Status Vitamin D [25(OH)D]	19
Tabel 3. Karakteristik Dasar	45
Tabel 4. Karakteristik Dasar Berdasarkan Derajat Keparahan COVID-19.....	47
Tabel 5. Gambaran Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D]	48
Tabel 6. Karakteristik Dasar Berdasarkan Rerata Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D]	49
Tabel 7. Karakteristik Dasar Berdasarkan Klasifikasi Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D]	51
Tabel 8. Perbedaan Rerata Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D] terhadap Derajat Keparahan COVID-19	52
Tabel 9. Hubungan Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D] dengan Derajat Keparahan COVID-19	53
Tabel 10. Perbedaan Rerata Kadar Vitamin D Serum [25(OH)D] terhadap Derajat Keparahan COVID-19 Berdasarkan Ada Tidaknya Komorbid	53

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ANG 1-7	: Angiotensin 1-7
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AT2	: Angiotensin II
AT1R	: Angiotensin II Type 1 Receptor
ATG5	: <i>Autophagy-Related Protein 5</i>
COVID-19	: Corona Virus Disease 19
CRP	: C Reactive Protein
CTL	: Cytotoxic T Lymphocytes
E	: Envelope
FP	: Fusion Peptide
GCSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN γ	: <i>Interferon γ</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-5	: <i>Interleukin-5</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-9	: <i>Interleukin-9</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-13	: <i>Interleukin-13</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
IL-21	: <i>Interleukin-21</i>
M	: <i>Membran</i>
1,25D-MARRS	: <i>1,25D-Membrane-Associated Rapid Response Steroid-Binding Protein</i>
MCP1	: <i>Macrophage Chemotactic Protein-1</i>

MDP	: <i>Muramyl Dipeptide</i>
MHC-I	: <i>Major Histocompatibility Complex Class I</i>
MHC-II	: <i>Major Histocompatibility Complex Class II</i>
MIP	: <i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
N	: <i>Nukleokapsid</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NSP3	: <i>Non-Structural Protein 3</i>
NTG	: <i>N-glycosylated</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NOD2	: <i>Nucleotide Oligomerization Domain 2</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
S	: <i>Spike</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SpO ₂	: <i>Saturasi Oksigen</i>
TB	: <i>Tuberkulosis</i>
Th1	: <i>T helper 1</i>
Th2	: <i>T helper 2</i>
Th17	: <i>T helper 17</i>
Tfh	: <i>T helper follicular</i>
TLR1	: <i>Toll-like receptor 1</i>
TLR2	: <i>Toll-like receptor 2</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor- α</i>
Treg	: <i>T regulator</i>
UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
VDBP	: <i>Vitamin D-Binding Protein</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE	: <i>Vitamin D Response Element</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) yang merupakan penyebab COVID-19, pertama kali terdeteksi di Wuhan China pada Desember 2019. Akibat penularannya yang tinggi, virus ini dapat dengan cepat menyebar ke seluruh benua dan dinyatakan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization (WHO)* pada 11 Maret 2020.¹⁻⁴ Berdasarkan laporan WHO, tercatat 193 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan angka kematian lebih dari 6.2 juta kasus per April 2022.⁵

Gejala COVID-19 bervariasi mulai dari gejala ringan, sedang, berat hingga kritis yang memerlukan perawatan intensif bahkan menyebabkan kematian.^{6,7} Beberapa faktor risiko spesifik yang telah teridentifikasi berkontribusi pada keparahan COVID-19 antara lain usia lanjut, obesitas, dan komorbiditas seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, penyakit paru kronis dan kanker. Sangat penting untuk mengidentifikasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang mungkin berkontribusi terhadap tingkat keparahan infeksi COVID-19. Pola makan dan nutrisi memiliki implikasi penting dalam fungsi kekebalan dan risiko infeksi, terutama kadar vitamin D. Vitamin D mungkin merupakan salah satu faktor risiko yang berpotensi dimodifikasi yang dipostulasikan untuk memodulasi tingkat keparahan infeksi COVID-19.^{6,8,9}

Telah banyak penelitian dalam dekade terakhir menunjukkan hubungan potensial antara kekurangan vitamin D dan berbagai penyakit infeksi sistemik

termasuk infeksi saluran pernapasan akut.^{10,11,12,13} Beberapa penelitian telah menunjukkan kekurangan vitamin D terkait dengan tingkat keparahan COVID-19. Hubungan antara defisiensi vitamin D dan tingkat keparahan COVID-19 dihipotesiskan disebabkan oleh efek imunomodulator vitamin D. Efek ini mungkin dimediasi vitamin D dengan mengurangi 'badai sitokin', sebagai penyebab infeksi COVID-19 yang parah.⁸ Tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 27 penelitian observasional oleh Pereira dkk (2020) mengungkapkan prevalensi kekurangan vitamin D yang tinggi pada pasien COVID 19 terutama usia tua dan terdapat hubungan positif defisiensi vitamin D dengan tingkat keparahan COVID-19.¹⁴

Penelitian lainnya, Hosseini dkk (2022) melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 23 penelitian intervensi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada pasien COVID-19 yang dirawat berhubungan dengan reduksi angka mortalitas, perawatan ICU dan kebutuhan ventilasi mekanik.⁵ Hasil penelitian yang berbeda oleh Bassatne dkk (2020), melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 31 penelitian observasional dan 3 uji kontrol acak pada 8209 pasien menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19, ARDS dan lama perawatan.⁴

Penelitian terkait vitamin D dan COVID-19 di Indonesia masih sangat terbatas, salah satunya adalah penelitian kohort retrospektif oleh Raharusun dkk (2020) pada 780 pasien COVID-19 mengungkapkan bahwa kasus dengan usia yang lebih tua dan laki-laki dengan komorbid yang sudah ada sebelumnya dan tingkat vitamin D di bawah normal dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian.¹⁵ Sementara itu, penelitian Handoko dkk (2022) pada 547 pasien COVID-19 di RSPI Prof.Dr. Sulianti Saroso menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu vitamin D tidak berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19.¹⁶

Walaupun telah banyak penelitian khususnya penelitian observasional mengenai kadar vitamin D terkait keparahan penyakit COVID-19, namun penelitian yang sama di Indonesia masih belum banyak dilakukan sehingga mendorong peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan derajat keparahan COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu apakah terdapat hubungan kadar vitamin D serum dengan derajat keparahan COVID-19.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar vitamin D serum dengan derajat keparahan COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografis pasien COVID-19 (usia, jenis kelamin, status gizi, dan komorbid)
2. Mengetahui hubungan karakteristik pasien COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit
3. Mengetahui hubungan karakteristik pasien COVID-19 dengan kadar vitamin D serum
4. Menganalisis hubungan kadar vitamin D serum dengan derajat keparahan COVID-19

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Kadar vitamin D serum yang rendah meningkatkan tingkat keparahan COVID-19.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Peneliti

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan.

1.5.2 Bagi Institusi

1. Memberikan informasi terkait kadar vitamin D serum pasien COVID-19 dan hubungannya dengan derajat keparahan COVID-19.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

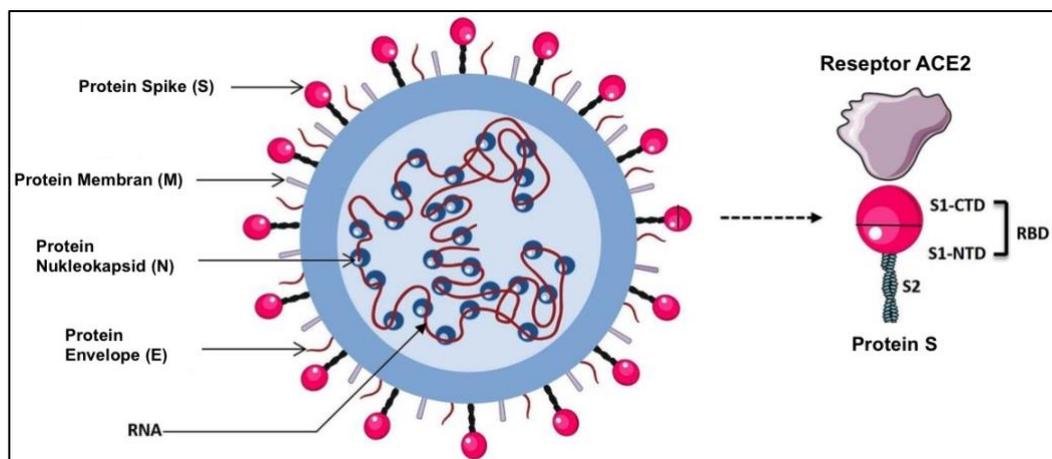
2.1 *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*

2.1.1 Etiopatogenesis COVID-19

SARS-CoV-2 memiliki empat protein struktural yaitu glikoprotein permukaan (S), protein envelop (E), protein membran (M), dan protein nukleokapsid (N). Empat protein struktural ini memungkinkan virus untuk mendapatkan akses ke sel inang. Protein S merupakan *N-glycosylated* (NTG), memungkinkan masuknya virus ke dalam sel inang. Protein S terdiri dari 2 sub unit : S1 dan S2. S1 berperan dalam perlekatan virus sementara menggabungkan virus dengan sel inang. S1 mengandung *receptor binding domain* (RBD) yang secara khusus mengenali ACE2 sebagai reseptornya. Protein M hadir sebagai dimer dalam virion yang mempertahankan bentuknya. Protein E merupakan protein transmembran dengan aktivitas saluran ion dan memainkan peran penting dalam patogenesis virus. Protein N hanya ada dalam nukleokapsid dan membantu mengikat genom virus dengan protein NSP3 (*non-structural protein 3*) dan membantu mengemas spesies RNA yang dihasilkan selama infeksi menjadi partikel virus.^{17,18,19}

Droplet dan kontak erat merupakan rute penularan yang paling umum dari SARS-CoV-2. Transmisi lewat aerosol juga merupakan rute lain dari infeksi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE2 untuk memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target. Sekitar 83% reseptor ACE2 diekspresikan pada

permukaan luminal sel epitel alveolus tipe II yang menjadikannya sebagai reservoir utama invasi virus. Selain itu, disfungsi multiorgan yang diamati pada pasien COVID-19 dapat dikaitkan dengan distribusi reseptor ACE2 yang luas di jaringan ekstra-paru, termasuk jantung, ginjal, endotelium, dan usus. yang mengarah pada penurunan regulasi reseptor ini dan peningkatan produksi angiotensin-2 (AT2).¹⁸



Gambar 1. Struktur morfologi SARS-CoV-2

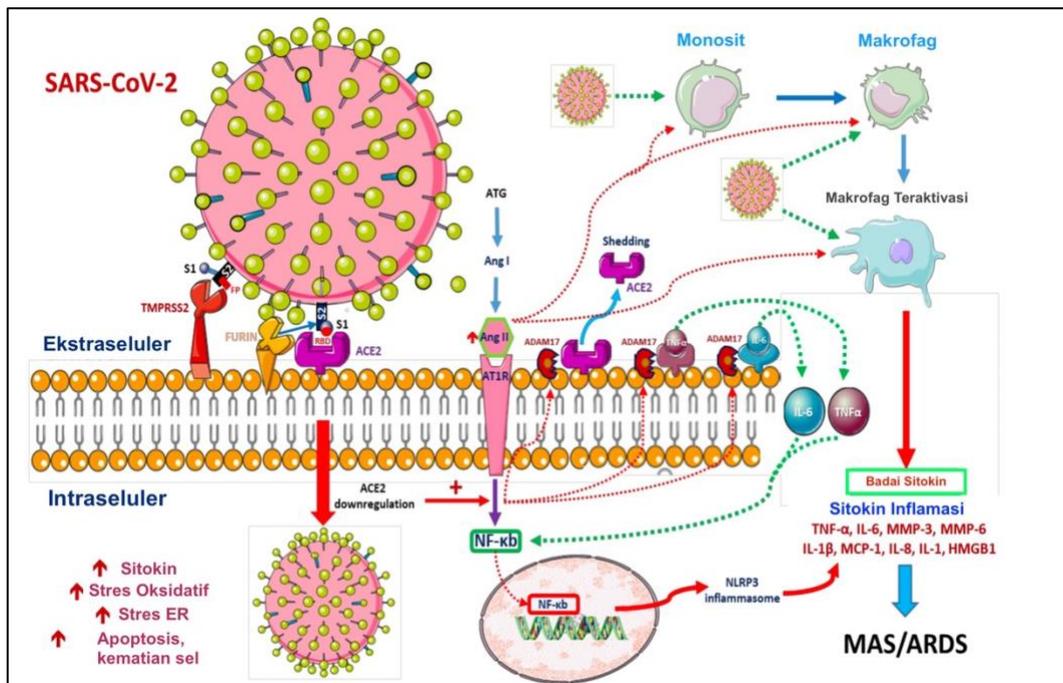
(Dikutip dari 17)

Peningkatan produksi AT2 berpotensi meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru dan dapat menyebabkan kerusakan paru.¹⁸ Dalam fisiologis normal, ACE2 mengubah angiotensin-II dan angiotensin-I menjadi peptida yang lebih kecil, masing-masing angiotensin 1-7 dan angiotensin 1-9. Sistem ACE2/Ang 1–7 memainkan peran anti-inflamasi dan anti-oksidan. ACE2/Ang 1–7 menurunkan kadar AT2, mengaktifkan reseptor angiotensin tipe 1 (AT1Rs) dan dengan demikian menyebabkan penurunan efek patofisiologis pada jaringan, seperti peradangan dan fibrosis.²⁰

Sebelum SARS-CoV-2 memasuki sel inang, protein 1 (S1) harus diaktifkan terlebih dahulu oleh furin inang, suatu proprotein konvertase, yang akan mengekspos pengikatan RBD dari S1. RBD memiliki afinitas pengikatan yang kuat untuk membran sel inang ACE2 untuk entri yang efektif. Setelah pengikatan RBD dan ACE2, protease trans-membran tipe 2 (TMPRSS2) akan mengaktifkan batas S1/S2 melalui pembelahan protein S1–S2 yang akan menyebabkan perubahan struktural yang drastis dengan mengekspos lebih lanjut *fusion peptide* (FP) dari S2 yang akan menghadirkan fusi virus sel inang. Segera setelah masuk, aktivasi protein S dimediasi oleh *cathepsin* lisosom dan/atau furin dalam NTG. Replikasi SARS-CoV-2 ditekankan oleh inhibitor furin sintetis.²⁰

Sistem Imun Bawaan

Setelah masuk ke dalam sel inang, virus menurunkan regulasi ekspresi ACE2 yang selanjutnya meningkatkan regulasi angiotensin-II (AT2). AT2 berinteraksi dengan reseptornya, reseptor Ang II tipe 1 (AT1R) dan memodulasi ekspresi gen beberapa sitokin inflamasi melalui pensinyalan NF- κ B. Interaksi ini juga mendorong aktivasi makrofag dan menghasilkan produksi sitokin inflamasi yang dapat menyebabkan gangguan pernapasan akut atau mengaktifkan aktivasi makrofag.^{21,22}

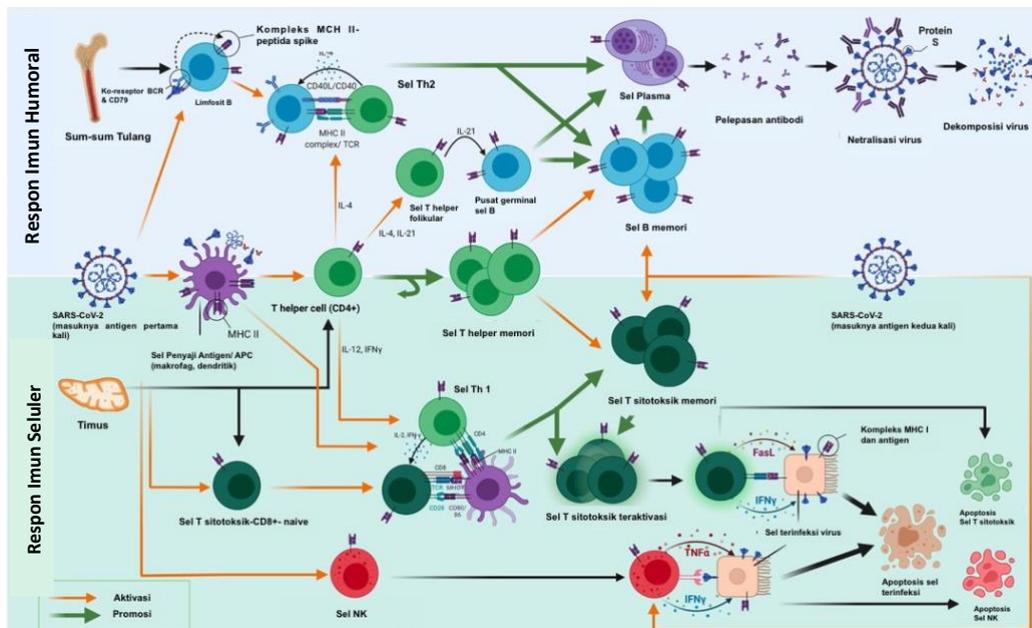


Gambar 2. Patogenesis COVID-19

(Dikutip dari 20)

Monosit dan makrofag dalam sistem fagosit mononuklear, yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengaktifkan kaskade NF-κB menginduksi terekspresinya interferon (IFN) tipe I, sitokin dan kemokin proinflamasi lainnya (IL-1β, IL-6, IL-12, IFNγ, IP10, dan MCP1), suatu proses yang penting untuk menginduksi respon inflamasi lokal dan sistemik yang dikenal sebagai badai sitokin. Ekspresi interferon tipe I (IFN) yang biasanya diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus dianggap ditekan pada COVID-19. IFN berfungsi untuk menekan replikasi virus dan membatasi penyebaran virus dari sel yang terinfeksi. Hal ini menunjukkan bahwa respons imun bawaan dapat menekan replikasi virus selama fase awal COVID-19.^{21,22}

Sistem Imun Adaptif



Gambar 3. Respon imun adaptif terhadap infeksi SARS-CoV-2

(Dikutip dari 23)

Sistem imun adaptif ini terdiri dari respons imun humoral dan seluler. Virus SARS-CoV-2 sebagai antigen melalui proses fagositosis dan dekomposisi di dalam sel penyaji antigen / *antigen presenting cell* (APC). APC memecah antigen menjadi peptida yang lebih kecil, yang terdapat pada permukaannya yang dimediasi oleh reseptor permukaan yang disebut molekul *major histocompatibility complex class II* (MHC-II). Antigen kemudian dipresentasikan ke beberapa jenis sel, di antaranya sel T *helper* CD4+, CD8+ dan sel B. Sel B kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi. Aktivasi sel T *helper* oleh APC menyebabkan mereka berdiferensiasi menjadi sub tipe yang berbeda dengan fungsi spesifik yang dimediasi oleh sekresi sitokin dan kontak sel ke sel. Sel T *helper* yang berdiferensiasi, Th2 membantu respon

humoral menjadi matang dengan memberikan sinyal kedua kepada sel B, sebagian besar melalui sekresi IL-4 dan interaksi CD40/CD40L. Beberapa sel CD4+ juga menjadi sel T *helper* folikular (Tfh), yang mengatur interaksi penting di pusat germinal yang penting untuk pematangan sel B memori dan sel plasma penghasil antibodi afinitas tinggi yang berumur panjang. Bagian lain dari sel T CD4+ berdiferensiasi menjadi kumpulan sel T *helper* memori.^{23,24}

Sel T *helper*, Th1 memainkan peran penting dalam pembentukan respon seluler. Mereka memutar aktivasi MHC-I sel CD8+ (sel T sitotoksik) dengan berinteraksi dengan APC secara bersamaan. limfosit T sitotoksik yang diaktifkan kemudian bertindak dengan menyebabkan apoptosis (dengan mengikat *Fas/ligand-FasL*) dari sel inang yang terinfeksi SARS-CoV-2. Beberapa sel T sitotoksik berdiferensiasi menjadi sel T sitotoksik memori, yang memiliki peran pemulihan cepat respon sel T sitotoksik dengan kontak antigen sekunder. Mekanisme penghancuran yang serupa terjadi ketika sel NK berinteraksi dengan sel yang terinfeksi virus. Mereka mengandung butiran dengan IFN- γ dan TNF- α dalam sitoplasmanya, yang ketika disekresikan, menyebabkan kematian sel terprogram. Selain itu, mekanisme aktivasi sel NK tidak terjadi melalui molekul MHC yang penting karena MHC tidak selalu ada pada sel yang terinfeksi virus.²³

2.1.2 Klasifikasi COVID-19

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/243/2022 tentang manajemen klinis tata laksana COVID-19 di fasilitas pelayanan kesehatan dan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4 Tahun 2022, derajat keparahan COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala,

ringan, sedang, berat dan kritis. ^{25,26}

1. Tanpa Gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala. ^{25,26}

2. Gejala Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Kebanyakan orang mengalami demam (83-99%), batuk (59-82%), kelelahan (44-70%), anoreksia (40-84%), sesak napas (31-40%), mialgia (11-35%). Gejala non-spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, diare, mual dan muntah, juga telah dilaporkan. Hilangnya penciuman (anosmia) atau hilangnya rasa (ageusia) sebelum timbulnya gejala pernapasan juga telah dilaporkan. Manifestasi neurologis tambahan yang dilaporkan termasuk pusing, agitasi, kelemahan, kejang, atau temuan sugestif stroke termasuk masalah dengan bicara atau penglihatan, kehilangan sensorik, atau masalah dengan keseimbangan dalam berdiri atau berjalan. Pasien usia tua dan pasien immunosupresi dapat hadir dengan gejala atipikal seperti kelelahan, diare, kehilangan nafsu makan, kebingungan, dan tidak adanya demam. Status oksigenasi : SpO₂ >95% dengan udara ruangan. ^{25,26}

3. Gejala Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ > 93% dengan udara ruangan ATAU Anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarik dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat : usia < 2 bulan, ≥ 60x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50x/menit ; usia 1–5 tahun, ≥ 40x/menit ; usia > 5 tahun, ≥ 30 menit. ^{25,26}

4. Gejala 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 SpO₂ < 93% pada udara ruangan. atau pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini :^{25,26}

- Sianosis sentral atau SpO₂ < 93% ;
- Distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dadayang sangat berat) ;
- Tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi ataupenurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia <2 bulan, ≥60x/menit; usia 2–11 bulan, ≥50x/menit; usia 1–5 tahun, ≥40x/menit; usia >5 tahun, ≥30x/menit.

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syoksepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor.^{25,26}

2.1.3 Faktor Risiko Tingkat Keparahan COVID-19

Jumlah kasus COVID-19 yang mencapai jutaan kasus di seluruh dunia mendorong pemahaman komprehensif mengenai faktor risiko dan faktor

perlindungan yang mampu membantu pencegahan infeksi, perkembangan penyakit, dan dampak buruk pada pasien yang terinfeksi.²⁷

Tabel 1. Faktor Risiko COVID-19 Parah oleh Beberapa Institusi ²⁸

Robert Koch Institute	US. CDC	Johns Hopkins Medicine	NHS UK
Usia lanjut (meningkat pada 50-60 tahun)	Usia lanjut (meningkat mulai 65 tahun)	Usia lanjut (meningkat mulai 65 tahun)	Usia lanjut (meningkat mulai 65 tahun)
Penyakit jantung	Perawatan lama	Diabetes	Penyakit paru
Diabetes	Penyakit paru kronik	Laki-laki	Kanker darah atau sumsum tulang
Penyakit sistem respirasi	Asma	Obesitas (BMI \geq 30)	Kehamilan
Penyakit hati	Penyakit jantung	Etnis afro-amerika	Obesitas berat (BMI \geq 40)
Penyakit ginjal	Imunosupresi	Multikomorbid	Penyakit ginjal kronik
Obesitas	Obesitas berat (BMI \geq 40)		Kondisi terkait otak dan saraf
Merokok	Diabetes		Penyakit hati
Multimorbiditas	Penyakit ginjal kronik dengan dialisis		
Imunosupresi	Penyakit hati		

Tabel 1 menunjukkan faktor risiko perjalanan penyakit parah dari otoritas publik yang berbeda sesuai dengan hasil kajian masing-masing, anatar lain : Usia lanjut (dari sekitar 60 tahun), penyakit jantung, ginjal, hati dan pernapasan dan diabetes serta obesitas merupakan faktor yang sering disebutkan. Faktor lain yang disebutkan termasuk kompresi kekebalan, jenis kelamin laki-laki, penerimaan organ, kehamilan, merokok, penyakit sekunder, seperti kanker atau kondisi yang mempengaruhi otak atau saraf, dan etnis Afrika-Amerika.²⁸

Sebaliknya, pola makan/nutrisi yang sehat dan vaksin COVID-19 dapat melindungi dari penyakit dan menghindari perkembangan dan hasil klinis yang buruk.²⁷

Usia Lanjut

Usia dianggap sebagai salah satu faktor demografis yang mempengaruhi perkembangan penyakit dan risiko kematian orang yang terinfeksi COVID-19. Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, penyakit berkembang menjadi berat dan kritis meningkat seiring dengan bertambahnya usia.²⁷ Tingkat kematian lebih tinggi pada orang lanjut usia.²⁹ Suatu meta-analisis yang melibatkan 212 studi dan 281.461 individu dari 11 negara/wilayah, ditemukan bahwa di antara pasien dengan COVID-19 berat, usia rata-rata yang dikumpulkan adalah 60,4 tahun, dan lebih dari setengah (61%) adalah laki-laki.³⁰

Penuaan dikaitkan dengan tingginya prevalensi komorbiditas dan penurunan cadangan kapasitas organ vital yang dapat menyebabkan peningkatan kelemahan. Selain itu, sistem kekebalan yang melemah pada orang lanjut usia dapat menempatkan mereka pada risiko hasil yang buruk dan risiko kematian yang lebih tinggi ketika terinfeksi COVID-19. Usia yang lebih tinggi (kurang lebih > 60 tahun) sangat mungkin berkorelasi dengan penyakit penyerta seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular dan diabetes.^{27,28}

Jenis Kelamin

Faktor demografi lain yang mempengaruhi keparahan dan kematian akibat COVID-19 adalah jenis kelamin laki-laki.²⁸ Suatu meta-analisis yang

dilakukan oleh Pijls, dkk terhadap 59 studi yang terdiri dari 36.470 pasien COVID-19 menunjukkan pria mengalami penyakit yang lebih parah daripada perempuan (RR: 1,18, 95% CI: 1,10 hingga 1,27) dan risiko kematian yang lebih tinggi daripada perempuan (RR: 1,50, 95% CI: 1,18 hingga 1,91).³⁰ Meta-analisis lainnya oleh Li X dkk. terhadap 21.060 pasien COVID-19 dari 41 studi dikemukakan bahwa laki-laki cenderung memiliki penyakit yang lebih parah dibandingkan perempuan (OR = 1,51, 95% CI:1,33–1,71; I2 = 50,8%).³¹

Peningkatan keparahan dan kematian akibat COVID-19 pada pria dihubungkan dengan gaya hidup dan perilaku yang kurang perhatian terhadap kesehatan seperti merokok dan kepatuhan *social distancing*. Terlepas dari perbedaan gaya hidup, perilaku, komorbiditas, dan sosial ekonomi antara pria dan wanita, peran protektif kromosom X dan hormon dalam imunitas bawaan dan adaptif juga dapat menyebabkan wanita kurang rentan terhadap infeksi virus dibandingkan pria.^{27,29}

Komorbid

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa komorbiditas berperan pada perkembangan COVID-19 yang parah. Suatu tinjauan sistematis oleh Wolff dkk menunjukkan komorbiditas yang sudah ada sebelumnya paling umum adalah hipertensi dan diabetes diikuti oleh penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, penyakit ginjal kronis, tuberkulosis, dan cedera hati akut, Komorbid lainnya yang ditunjukkan oleh otoritas publik berbeda antara lain asma, hiperkolesterolemia, penerima transplantasi organ, kondisi immunosupresi, kanker serta kehamilan.²⁸

Sebuah meta-analisis menunjukkan komorbiditas hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular memberikan risiko COVID-19 parah yang lebih tinggi, masuk ICU, dan hasil fatal secara keseluruhan pada pasien di semua kelompok umur. Selain itu, dua penelitian melaporkan bahwa obesitas ($BMI \geq 30$) dikaitkan dengan penyakit yang lebih parah dan hasil yang lebih buruk pada pasien COVID-19.²⁷

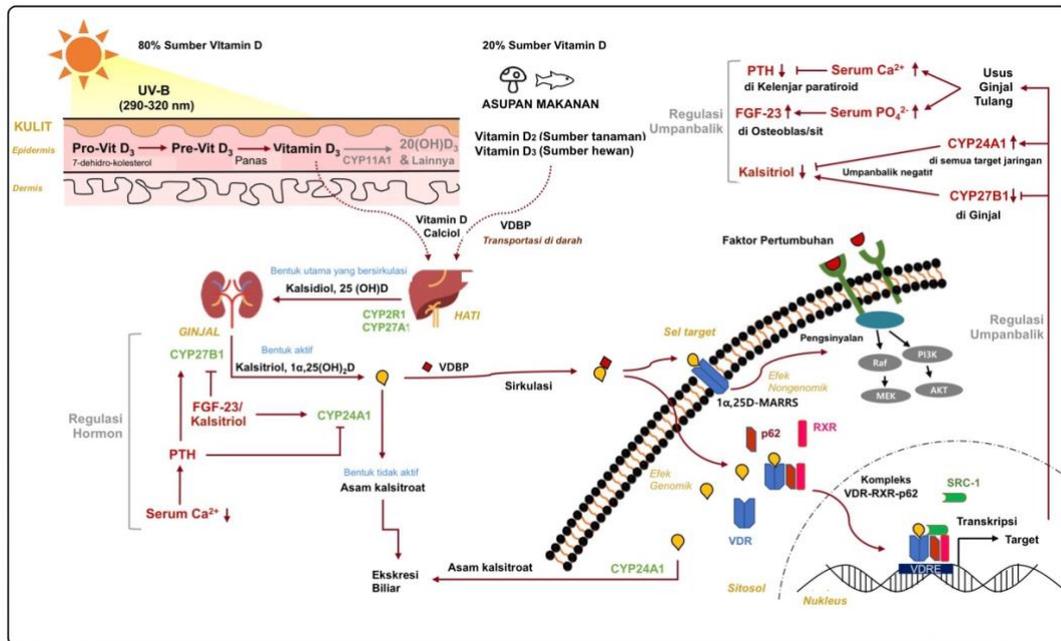
2.2 Vitamin D

2.2.1 Sintesis dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D adalah hormon steroid yang memberikan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis tulang dan kalsium. Terdapat dua isoform utama vitamin D yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan vitamin D3 (*cholecalciferol*). Vitamin D2 disintesis dari ergosterol oleh radiasi UVB pada tanaman, ragi, dan jamur dan dapat dicerna dalam makanan yang mengandung sumber nabati seperti jamur. Vitamin D3 disintesis dari *7-dehydrocholesterol* oleh radiasi UVB di epidermis kulit dan juga dapat dikonsumsi dalam makanan yang berasal dari hewan seperti minyak ikan cod. Vitamin D (baik vitamin D2 dan D3) yang berasal dari makanan atau kulit akan mengikat vitamin *D-binding protein* (VDBP) dalam sirkulasi dan dikirim ke hati.^{32,33}

Di dalam hati, vitamin D dimetabolisme oleh vitamin D 25-hidroksilase (CYP2R1 dan CYP27A1) menjadi 25(OH)D (kalsidiol) yang merupakan bentuk utama vitamin D yang bersirkulasi. 25(OH)D selanjutnya dimetabolisme oleh 25(OH)D 1 α -hidroksilase (CYP27B1) di tubulus proksimal ginjal menjadi 1 α ,25-dihidroksivitamin D [1 α ,25(OH)₂D, kalsitriol] yang merupakan bentuk vitamin D yang paling aktif secara biologis. Kalsitriol kemudian memasuki sirkulasi. Setelah

berikatan dengan VDBP, kalsitriol dikirim ke jaringan target seperti usus, tulang, dan ginjal. Pada organ itu, vitamin D berfungsi mengatur absorpsi, mobilisasi, dan reabsorpsi kalsium dan fosfat.³²



Gambar 4. Metabolisme vitamin D

(Dikutip dari 32)

Setelah diproduksi, kadar kalsidiol dan kalsitriol diatur secara ketat oleh 25(OH)D 24-hidroksilase (CYP24A1). CYP24A1 merupakan enzim penginaktivasi vitamin D yang mengkatalisis hidroksilasi pada C-24 dan C-23 dari kalsidiol dan kalsitriol. Jalur 24-hidroksilase menghasilkan asam kalsitroat bilier tidak aktif yang diekskresikan secara biologis. Dalam jaringan target, kalsitriol berikatan dengan vitamin D *receptor* (VDR).³²

Dalam jalur genomik, kalsitriol berikatan dengan VDR sitosol yang mendorong fosforilasi VDR, heterodimerisasi dengan reseptor retinoid-X (RXR),

dan translokasi nuklir kompleks. Kompleks kalsitriol-VDR-RXR mengikat *vitamin D response element* (VDRE) di wilayah promotor gen targetnya dan merekrut koaktivator transkripsi atau *co-repressors* untuk mengatur ekspresi mRNA dari gen target. Kompleks ini juga mengatur berbagai fungsi termasuk metabolisme kalsium dan fosfat. Dalam jalur non-genomik, kalsitriol berikatan dengan *membrane bound VDR* yang diidentifikasi sebagai *1,25D-membrane-associated rapid response steroid-binding protein* (1,25D-MARRS). Kemudian interaksi ini menginduksi perubahan akut pada jalur pensinyalan sel, termasuk pensinyalan kalsium dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK).³²

2.2.2 Klasifikasi Kadar dan Status Vitamin D

Serum 25(OH)D dianggap sebagai penanda terbaik untuk menilai status vitamin D dan secara baik mencerminkan fraksi bebas dari metabolit vitamin D. Kisaran konsentrasi 25(OH)D serum/plasma di bawah 75nmol/L (atau 30 ng/ml) dianggap sebagai defisiensi vitamin D oleh sebagian besar penulis. Pedoman praktek klinis dari *Endocrine Society* telah menetapkan batas level 50 nmol/L (20ng/ml) sebagai defisiensi vitamin D. Lebih lanjut, berbagai masyarakat dan badan ahli telah mendefinisikan 50 nmol/L sebagai “kebutuhan vitamin D dari hampir semua orang sehat yang normal,” dengan menggunakan kesehatan tulang sebagai dasar utama. Misalnya, tingkat batas 50 nmol/L (20ng/ml) direkomendasikan oleh *Institute of Medicine* (IOM, USA).³⁴

Tabel 2. Klasifikasi Kadar dan Status Vitamin D [25(OH)D] menurut *Endocrine Society* dan *Institute of Medicine* ^{35,36}

Status Vitamin D	Kadar [25(OH)D] (ng/ml)	
	<i>Endocrine Society</i>	<i>Institute of Medicine</i>
Defisiensi	≤20	<12
Insufisiensi	21-29	12-19
Sufisiensi	≥30	≥20

Anak-anak dan orang dewasa muda dan paruh baya memiliki risiko yang sama tinggi untuk defisiensi dan insufisiensi vitamin D di seluruh dunia. Defisiensi vitamin D umum terjadi di Australia, Timur Tengah, India, Afrika, dan Amerika Selatan. Wanita hamil dan menyusui yang mengonsumsi vitamin prenatal dan suplemen kalsium dengan vitamin D tetap berisiko tinggi defisiensi vitamin D. Sumber utama vitamin D untuk anak-anak dan orang dewasa adalah paparan sinar matahari alami. Sangat sedikit makanan yang secara alami mengandung atau diperkaya dengan vitamin D. Jadi, penyebab utama kekurangan vitamin D adalah paparan sinar matahari yang tidak memadai. Mengenakan tabir surya dengan faktor perlindungan matahari 30 mengurangi sintesis vitamin D di kulit lebih dari 95%. Orang dengan warna kulit gelap alami memiliki perlindungan matahari alami dan membutuhkan paparan setidaknya 3 sampai 5 kali lebih lama untuk membuat jumlah vitamin D yang sama dengan orang dengan warna kulit putih. Ada hubungan terbalik serum 25(OH)D dan indeks massa tubuh (BMI) > 30 kg/m², dan dengan demikian, obesitas dikaitkan dengan defisiensi vitamin D. Pasien dengan salah satu sindrom malabsorpsi lemak dan pasien bariatrik seringkali tidak mampu menyerap vitamin D yang larut dalam lemak, serta pasien

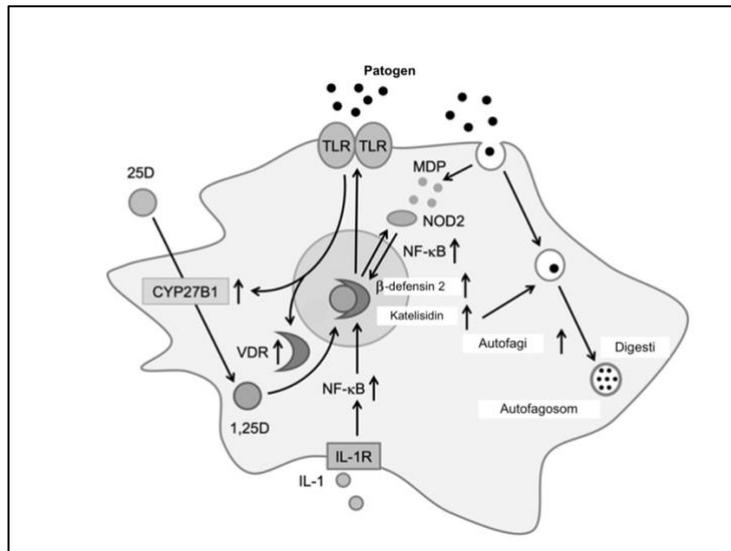
dengan sindrom nefrotik, kehilangan 25(OH)D yang terikat pada protein pengikat vitamin D dalam urin. Pasien yang menggunakan berbagai obat, termasuk antikonvulsan dan obat untuk mengobati AIDS/HIV, juga berisiko karena obat ini meningkatkan katabolisme 25(OH)D dan 1,25(OH)2D. Pasien dengan gangguan pembentukan granuloma kronis, beberapa limfoma, dan hiperparatiroidisme primer yang mengalami peningkatan metabolisme 25(OH)D menjadi 1,25(OH)2D juga berisiko tinggi kekurangan vitamin D.³⁶

2.2.3 Vitamin D dan Sistem Imun

Efek Vitamin D pada Sistem Imun Bawaan

1. Makrofag dan Monosit

Pada infeksi, makrofag dan monosit yang teraktivasi, secara kuat mengekspresikan CYP27B1 yang mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH)2D. Kemudian, 1,25(OH)2D meningkatkan aktivitas antimikroba makrofag dan monosit secara autokrin melalui pensinyalan VDR-RXR. Aktivitas ini akan merangsang produksi katelisin antimikroba endogen LL-37. Katelisin bertindak melawan bakteri dan jamur yang menyerang dengan mendestabilisasi membran mikroba. Katelisin juga menunjukkan aktivitas antivirus langsung terhadap banyak virus pernapasan dengan mengganggu selubung virus dan mengubah viabilitas sel target inang. Proses ini sangat kuat pada peradangan granulomatosa seperti TB, infeksi jamur, sarkoidosis, dan beberapa limfoma.^{37,38}

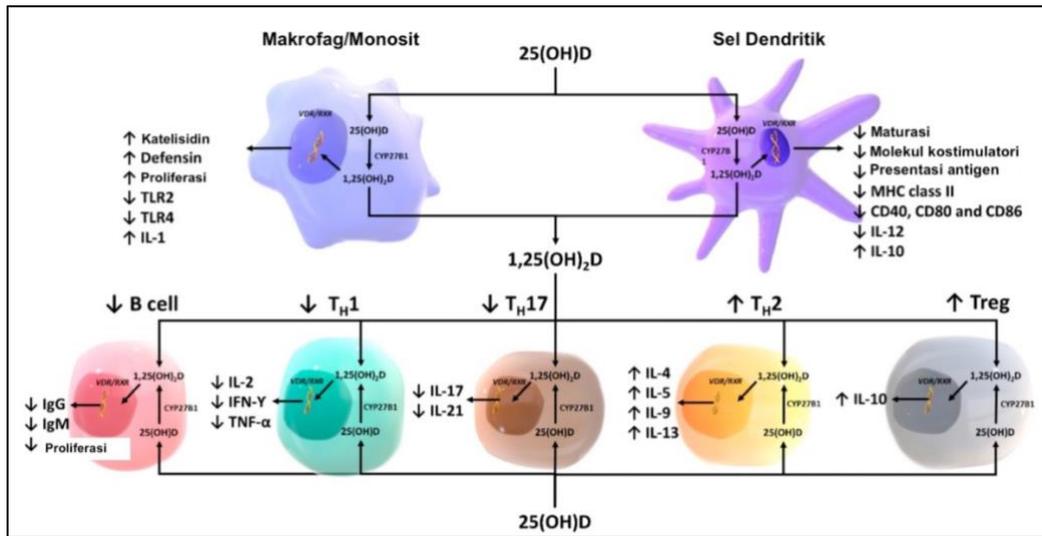


Gambar 5. Efek Vitamin D pada Sel Imun

(Dikutip dari 38)

2. *Antigen-Presenting Cells* dan *Natural Killer Cells*

1,25(OH)₂D memodulasi diferensiasi dan fungsi *antigen-presenting cells* (APC) dengan menginduksi sel menjadi lebih imatur dan tolerogenik yang ditandai dengan penurunan ekspresi *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II dan molekul kostimulatori pada permukaan sel. Hal ini menyebabkan penurunan presentasi antigen dan produksi interleukin-12 (IL-12) dan peningkatan produksi IL-10. 1,25(OH)₂D juga terbukti menekan ekspresi *toll like receptor* pada monosit dan menghambat produksi beberapa sitokin inflamasi seperti IL-2, IL-6, dan IL-17. Selain itu, penelitian eksperimental menunjukkan bahwa diferensiasi dan fungsi *sel natural killer* (NK) dapat dimodulasi dengan perlakuan 1,25(OH)₂D.^{37,38}



Gambar 6. Representasi skematis fungsi vitamin D pada sistem imun bawaan dan adaptif.

(Dikutip dari 37)

Efek Vitamin D pada Sistem Imun Adaptif

1. Limfosit T

Secara umum, 1,25(OH)₂D yang diproduksi monosit/makrofag menghasilkan perubahan status imun dari status proinflamasi ke status tolerogenik. 1,25(OH)₂D menekan proliferasi limfosit T dan memodulasi produksi dan diferensiasi sitokin pada limfosit T yang berbeda. Hal ini menyebabkan pergeseran dari Th1 dan Th17 ke Th2 dengan menekan ekspresi sitokin Th1 (IL-2, IFN-γ, TNF-α) dan Th17 (IL-17, IL-21) diikuti dengan induksi ekspresi sitokin Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). 1,25(OH)₂D mempromosikan diferensiasi sel T regulator, mencegah peningkatan respon autoimun dengan menginduksi sitokin anti-inflamasi IL-10. Limfosit T sitotoksik (CTL) juga mengekspresikan CYP27B1 dan VDR. Peningkatan

regulasi VDR dapat diamati sebagai respons terhadap infeksi serta stimulasi mitogen. Penelitian telah menunjukkan bahwa penurunan rasio CD4/CD8 sebagai indikator peningkatan aktivasi sistem ini yang dikaitkan dengan rendahnya kadar 25(OH)D. Efek 1,25(OH)₂D pada diferensiasi, proliferasi, dan fungsi CTL dimediasi oleh aktivasi VDR intrakrin.^{38,39,40}

2. Limfosit B

Sel B juga mengekspresikan CYP27B1 dan VDR. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa 1,25(OH)₂D dapat mengatur aktivitas sel B. Ketika dalam keadaan hiperaktif, 1,25(OH)₂D dapat meredam respon imun imunoglobulin dengan berbagai mekanisme. 1,25(OH)₂D menghambat pembentukan sel plasma dan menginduksi apoptosis dari sel B teraktivasi dan sel plasma. Senyawa ini juga menghambat aktivasi sel B yang dimediasi sitokin dengan bekerja pada sel *T-helper*.³⁷

2.2.4 Defisiensi Vitamin D Dan Risiko Infeksi Pernapasan

Beragam hasil penelitian menunjukkan hubungan positif maupun negatif mengenai kekurangan vitamin D dan infeksi pernapasan. Perbedaan dalam metodologi penelitian, demografi, kadar vitamin D, mutasi VDR, dan dosis suplemen mungkin berperan atas hasil yang tidak sesuai antar satu dan lainnya. Dalam dekade terakhir, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan risiko terjadinya infeksi pernapasan. Dalam studi klinis, kadar vitamin D serum yang rendah dikaitkan dengan infeksi saluran pernapasan akut termasuk influenza epidemik. Sebuah meta-analisis yang

menggabungkan data dari 8 penelitian observasional melaporkan bahwa subjek dengan konsentrasi vitamin D serum <50 nmol/l (yaitu <20 ng/ml) memiliki peningkatan risiko 64% dari pneumonia komunitas. Sementara itu, tinjauan sistematis dan meta-analisis lainnya oleh Nnhoam dkk menunjukkan kadar vitamin D yang rendah terkait dengan risiko tuberkulosis yang lebih tinggi.^{11,20,41,42}

Beberapa ulasan baru-baru ini berhipotesis bahwa kekurangan vitamin D berdampak buruk terhadap fungsi imun pernapasan, meningkatkan risiko keparahan dan kematian COVID-19. Ada juga beberapa penelitian retrospektif yang menentukan korelasi kadar vitamin D dengan tingkat keparahan dan kematian COVID-19.¹¹

Lips dan kolega mengevaluasi tingkat rata-rata vitamin D pada populasi di sekitar 40 negara dan telah menunjukkan defisiensi $>50\%$, terutama di antara penghuni panti jompo (kebanyakan orang tua). Karena jumlah pandemi COVID-19 terus meningkat di banyak negara termasuk India, perlu dicatat bahwa sebagian besar penduduk India (sekitar $>70\%$) kekurangan vitamin D (<20 ng/ml). Defisit di perkotaan India ini mungkin disebabkan oleh kurang terpapar oleh sinar matahari. Situasinya tidak lebih baik di pedesaan India di mana meskipun banyak kesempatan untuk terpapar sinar matahari, populasi tetap menunjukkan prevalensi kekurangan vitamin D, mungkin disebabkan oleh berbagai faktor termasuk kandungan fitat/fosfat dalam makanan India.⁴¹

Hasil penelitian yang sama ditunjukkan di Eropa, sekitar 40% dari populasi kekurangan (<20 ng/ml), tetapi di negara yang berkulit gelap prevalensinya lebih tinggi dibandingkan dengan kulit putih. Demikian pula, sekitar 24% warga Amerika Serikat dan sekitar 37% orang Kanada kekurangan vitamin D, tetapi masalahnya sebagian besar terbatas pada komunitas non-kulit putih. Kekurangan vitamin D

juga dapat berasal dari berbagai perbedaan sosial ekonomi seperti waktu paparan sinar matahari (pekerjaan), luas permukaan paparan sinar matahari (pakaian dan kebiasaan lainnya), dan diet.⁴¹

2.3 Vitamin D dan COVID-19

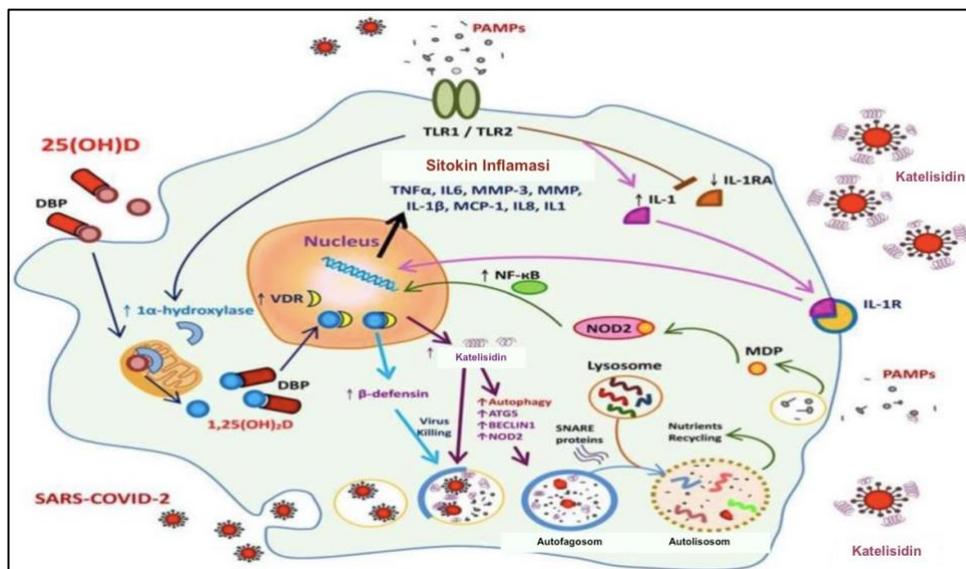
Vitamin D dapat mengurangi risiko infeksi COVID-19 melalui beberapa mekanisme potensial.

2.3.4 Mekanisme Aktivitas Antivirus dan Modulasi Respon Imunitas Bawaan

Aktivasi monosit *toll-like receptor* (TLR1/TLR2) oleh *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) menginduksi ekspresi sitokin interleukin-1 (IL-1) dan menekan ekspresi antagonis reseptor IL-1, sehingga meningkatkan pensinyalan intrakrin oleh IL-1 dan meningkatkan aktivitas faktor nuklear κ B (NF- κ B). Fagositosis patogen meningkatkan konsentrasi *muramyl dipeptide* (MDP) intraseluler, yang kemudian dapat berikatan dengan reseptor pengenalan patogen NOD2 intraseluler dan meningkatkan aktivitas NF- κ B. Selain itu, aktivasi TLR1/TLR2 oleh PAMP menghasilkan induksi transkripsi reseptor vitamin D (VDR) dan aktivasi ekspresi 1α -hidroksilase.²⁰

25-hidroksivitamin D [25(OH)D] yang bersirkulasi dengan pengikatan protein vitamin D serum memasuki monosit dalam bentuk bebasnya dan diubah menjadi 1,25-dihidroksivitamin D aktif [1,25(OH)₂D] oleh 1α -mitokondria hidroksilase. Kemudian mengikat VDR dan bertindak sebagai faktor transkripsi,

menginduksi ekspresi katelisidin dan β -defensin 4A, dan mendorong autofagi melalui pembentukan autofagosom. NF- κ B juga meningkatkan induksi transkripsi dari katelisidin dan β -defensin 4A. Dengan adanya peningkatan katelisidin, sel imun menginduksi aktivitas NOD2/CARD15- β -defensin 2, *autophagy-related protein 5* (ATG5), dan BECLIN1 kemudian menginduksi autofagi.²⁰



Gambar 7. Imunitas bawaan terkait vitamin D dan respon autofagi terhadap infeksi COVID-19

(Dikutip dari 20)

Katelisidin, β -defensin 4A, dan autofagosom matur kemudian bekerja sama untuk mengeliminasi bakteri/virus. Reseptor protein berbagai SNAP sitoplasma memediasi fusi antara autofagosom dan lisosom, dan enzim lisosom selanjutnya menghidrolisis protein, lipid, dan asam nukleat. Keefektifan dari respons tersebut sangat tergantung pada status vitamin D, serta ketersediaan 25(OH)D sirkulasi untuk konversi intrakrin menjadi 1,25(OH)₂D aktif oleh enzim 1 α -hidroksilase.

Aktivasi TLR1 dan TLR2 oleh PAMP menginduksi sitokin dan jalur inflamasi. Suplementasi vitamin D yang memadai dapat memperkuat respons imun bawaan terhadap COVID-19 melalui aktivasi TLR dan autofagi, meningkatkan sintesis peptida antimikroba, dan meningkatkan generasi enzim degradasi lisosom dalam makrofag.²⁰

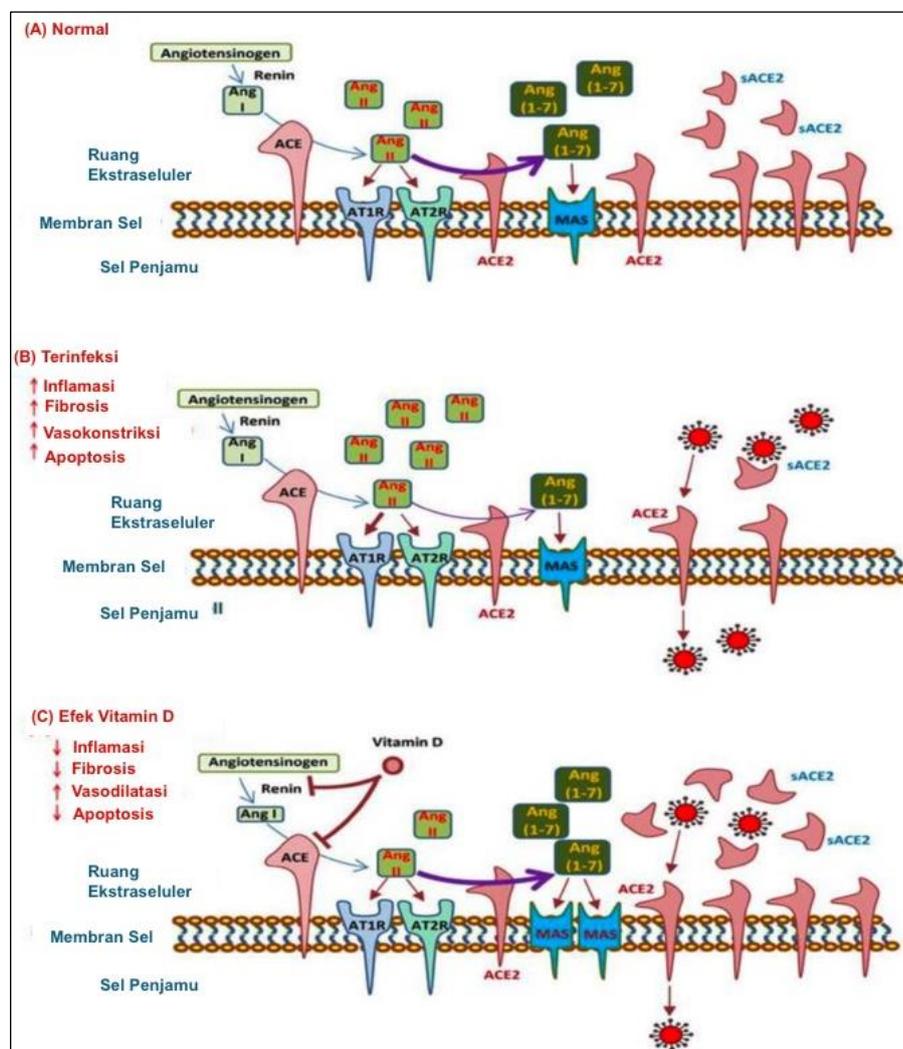
2.3.5 Vitamin D dan Modulasi Respon Imun Adaptif

Sel T yang bersirkulasi, sel B, dan sel dendritik mengekspresikan enzim pengaktif vitamin D CYP27B1 (1 α -hidroksilase) dan VDR, yang kemudian memanfaatkan 25(OH)D yang bersirkulasi melalui konversi intrakrin menjadi 1,25(OH)₂D aktif. Peningkatan 1,25(OH)₂D intraseluler menghambat pematangan sel dendritik dan dengan demikian memodulasi fungsi sel T CD4+. Vitamin D aktif sistemik (1,25D) juga mengatur sel T CD4+ yang mengekspresikan VDR dengan cara yang sama. Intinya, vitamin D menghambat aktivasi sel T *helper* tipe 1 dan respon imun seluler yang berhubungan dengan kerusakan jaringan. Selain itu, vitamin D meningkatkan asosiasi sel Th2 dengan imunitas yang dimediasi secara humoral. Secara umum, vitamin D mengatur kekebalan dengan mempromosikan pergeseran dari sel Th1 ke Th2. Vitamin D juga mengurangi peradangan dan kerusakan jaringan dengan menghambat perkembangan sel Th17. Demikian pula, *Treg* menekan peradangan sebagai respons terhadap vitamin D.²⁰

Singkatnya, vitamin D diasumsikan memodulasi kekebalan adaptif terhadap COVID-19 dalam beberapa cara. Misalnya, dapat menekan pematangan sel dendritik dan melemahkan presentasi antigenik, dan kemudian meningkatkan produksi sitokin yang diinduksi oleh sel T CD4+ dan meningkatkan efisiensi limfosit *Treg*. Studi klinis baru-baru ini mengungkapkan bahwa immunosupresi parah tetapi

bukan badai sitokin yang menonjol menjadi ciri infeksi COVID-19. Vitamin D juga dapat menekan sekresi sitokin Th1 dan Th17 dan kerusakan jaringan terkait efek ini diduga terjadi bahkan selama COVID-19, menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D yang tepat dapat melemahkan immunosupresi dan meningkatkan efek anti-inflamasi terhadap COVID -19.²⁰

2.3.6 Memodulasi ACE2 dan Sistem Renin Angiotensin



Gambar 8. Peran vitamin D pada COVID-19

(Dikutip dari 20)

Pneumosit tipe II di paru adalah target utama SARS-CoV-2 karena sel tersebut mengekspresikan reseptor ACE2. Infeksi COVID-19 dapat merusak fungsi pneumosit tipe II sehingga mengganggu produksi surfaktan pada alveolus. Surfaktan penting untuk mencegah kolapsnya alveolus. Kalsitriol dapat meningkatkan ekspresi ACE2 di paru hewan percobaan. Peningkatan ekspresi ACE2 sebagai efek dari vitamin D dapat mengurangi cedera paru karena dapat mengurangi pengikatan virus ke epitel paru. Konsentrasi angiotensin II yang tinggi dapat menyebabkan ARDS.⁴³

Renin merupakan enzim proteolitik dan regulator positif dari angiotensin II. Vitamin D adalah inhibitor kuat renin. Vitamin D dapat mencegah akumulasi angiotensin II dan menurunkan aktivitas proinflamasi angiotensin II dengan menekan pelepasan renin pada pasien yang terinfeksi COVID. SARS-CoV-2 mengikat ACE2 sel alveolar dan mengganggu rasio aktivitas ACE2/ACE. Ini meningkatkan aktivitas ACE dan ternyata menghasilkan lebih banyak pembentukan angiotensin II yang menyebabkan vasokonstriksi paru untuk memicu COVID-19 yang parah. Vitamin D menginduksi ekspresi ACE2, yang membatasi pembentukan angiotensin II melalui ACE dan mengurangi cedera paru. Selain itu, suplemen vitamin D mungkin memiliki peran protektif terhadap COVID-19.⁴³

2.3.7 Kadar Vitamin D Dan Derajat Keparahan COVID-19

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D mengurangi risiko infeksi, tingkat keparahan, dan kematian akibat COVID-19. Dengan kata lain, pasien dengan kadar vitamin D yang cukup, risiko menderita COVID-19 lebih kecil. Banyak faktor saling mempengaruhi dalam luaran pasien COVID-19, hubungan antara kadar vitamin D dengan kejadian penyakit dan kematian telah menunjukkan

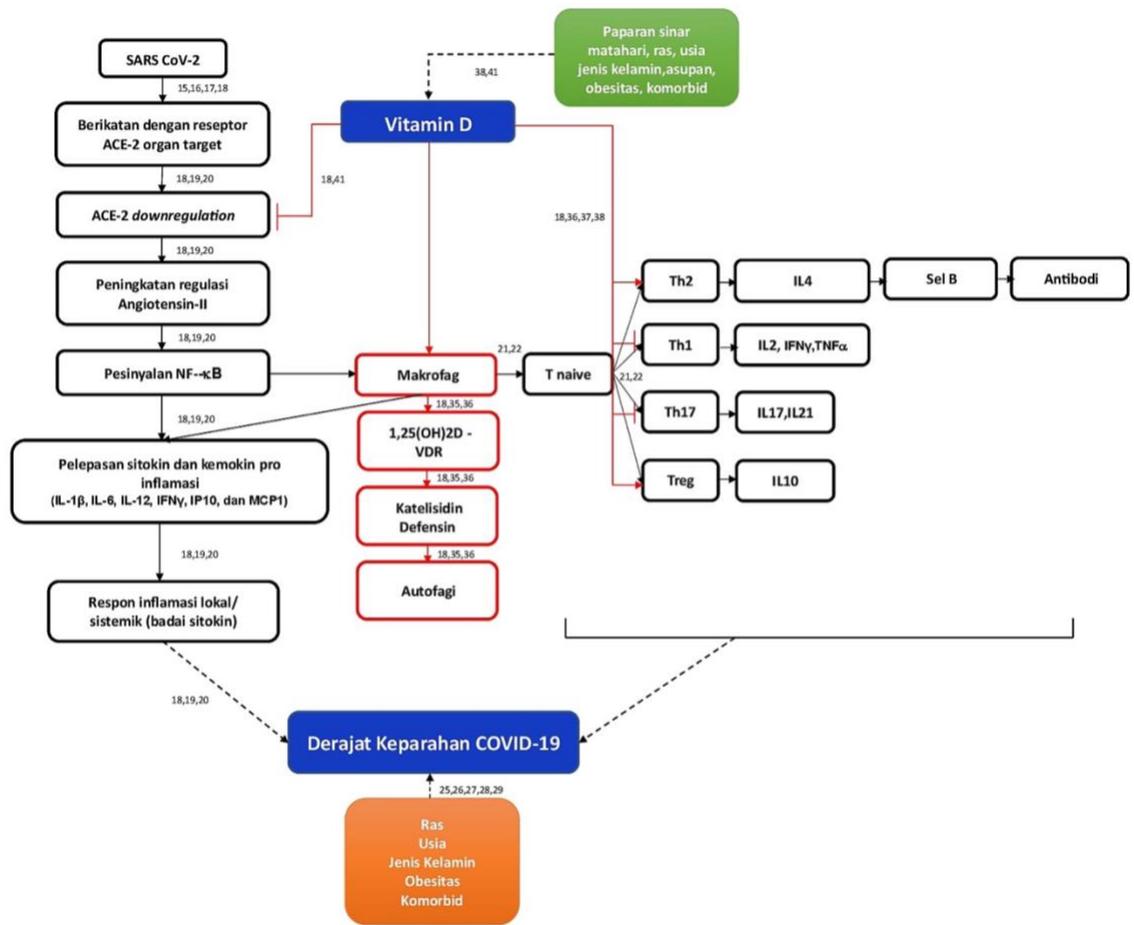
beberapa hubungan. Sebuah studi retrospektif telah menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan defisiensi vitamin D umumnya memiliki luaran yang buruk. Sebuah tinjauan yang diterbitkan oleh Rhodes *et al.* menyimpulkan bahwa terdapat bukti ekologis yang substansial untuk menghubungkan kekurangan vitamin D dengan tingkat keparahan COVID-19. Jain *et al.* telah mencatat bahwa orang Afrika-Amerika yang kekurangan vitamin D dan COVID-19 dengan gejala berat dapat memperoleh manfaat dari suplementasi vitamin D.^{43,44}

Pasien COVID-19 yang parah menunjukkan peningkatan sitokin inflamasi seperti IL-2R, IL-6, *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), *macrophage chemotactic protein-1* (MCP1), *macrophage inflammatory protein* (MIP)1A, TNF- α , dan senyawa anti inflamasi seperti CRP. Komplikasi yang terkait dengan badai sitokin termasuk Sindrom Gangguan Pernapasan Akut (ARDS), gagal ginjal akut, gagal jantung akut, dan *rhabdomyolysis* yang dapat menjadi fatal. Pasien lanjut usia dengan sistem imun bawaan yang terganggu dapat mengalami peningkatan *viral load* diikuti aktivasi berlebihan dari sistem imun adaptif yang berpotensi mengakibatkan dalam badai sitokin.⁴⁵

Vitamin D telah terbukti menurunkan produksi sitokin inflamasi, seperti TNF- α dan IL-6. Kadar vitamin D yang cukup dapat berkontribusi pada pengurangan inflamasi dan produksi sitokin pada COVID-19 yang parah. Komplikasi trombotik sering terjadi pada pasien COVID-19 dan lebih dari separuh pasien tersebut mengalami peningkatan kadar D-dimer. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek antitrombotik. Basaran N dkk. menemukan bahwa kadar D-dimer berkorelasi negatif dengan kadar vitamin D dan hasil ini signifikan secara statistik.⁴⁴

Defisiensi vitamin D berkontribusi pada ARDS dan fatalitas kasus meningkat seiring bertambahnya usia disertai dengan komorbiditas yang lain. Kelompok yang rentan terhadap COVID-19 seperti lansia, cenderung memiliki kadar vitamin D yang rendah. Hal ini terjadi karena seiring bertambahnya usia, kadar vitamin D menurun. Penurunan terjadi karena sedikitnya paparan sinar matahari dan menurunnya sintesis vitamin D pada kulit. Jika kita membandingkan kadar vitamin D serum pada orang tua dengan prevalensi COVID, kita dapat melihat bahwa negara-negara dengan jumlah kasus COVID-19 yang tinggi seperti Italia dan Swiss memiliki rata-rata kadar vitamin D masing-masing di bawah 30 dan 23 nmol/L. Terdapat penelitian yang membandingkan prevalensi defisiensi vitamin D pada pasien ICU COVID-19. Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa dari semua pasien ICU COVID-19 di suatu tempat, 84,6% di antaranya mengalami defisiensi vitamin D. Studi lain membandingkan rata-rata kadar vitamin D di Eropa dan jumlah kasus COVID yang ada di sana. Dari studi tersebut ditemukan bahwa negara-negara yang terkena seperti Italia dan Spanyol memiliki angka defisiensi vitamin D yang tinggi.^{46,47}

2.4 Kerangka Teori Penelitian



Keterangan

- : Mengaktivasi/meningkatkan
- - - - -> : Mempengaruhi
- | : Menghambat

2.5 Kerangka Konsep Penelitian

