

KARYA AKHIR

**Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Luaran
Klinis dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) Pasien COVID-19 Derajat
Sedang**

*Effects of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes and Neutrophil-to-
Lymphocyte Ratio (NLR) in Patients with
Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial*



**dr. Sisca Agustia Olli
C175181002**

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

**Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Luaran
Klinis dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) Pasien COVID-19 Derajat
Sedang**

**Karya akhir
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelas Spesialis**

**Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Pendidikan Dokter Spesialis**

SISCA AGUSTIA OLIH

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Luaran Klinis dan
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Pasien COVID-19 Derajat Sedang

Disusun dan diajukan oleh:

Sisca Agustia Ollie
Nomor Pokok: C175181002

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

Menyetujui:

Pembimbing I

Prof.Dr.dr.Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Pembimbing II

dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D. Sp.GK(K)
NIP. 197008211999031001



Ketua Program Studi,

Prof.Dr.dr.Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001



Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof.Dr.dr.Haeran Rasvid, M. Kes, Sp.PD-KGH, SpGK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sisca Agustia Oliy
Nomor Induk Mahasiswa : C175181002
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

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

Makassar, Maret 2022

Yang menyatakan,



Sisca Agustia Oliy

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrohim

Alhamdulillah, Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan izin-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ini merupakan buah kerja keras dari kontribusi banyak pihak, sehingga penulis dengan tulus ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai ketua komisi penasihat, sekaligus Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan Ketua PDGKI yang senantiasa mendukung penulis melalui motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penulisan karya akhir ini.
2. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasehat, dan dosen pembimbing untuk semua masukan, bimbingan dan arahnya selama masa pendidikan dan penulisan karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai dosen penilai yang senantiasa memberikan ilmu, masukan, dan bimbingan selama masa pendidikan dan penulisan karya akhir ini.
4. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai dosen penilai karya akhir yang senantiasa memberikan ilmu, masukan, dan bimbingan selama masa pendidikan dan penulisan karya akhir ini.
5. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), sebagai dosen penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, dan masukannya yang sangat bermanfaat proses penyelesaian karya akhir ini.
6. dr. Mardiana, M.Kes, Sp.GK (K) sebagai pembimbing akademik, dan seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua ilmu, motivasi dan bimbingannya kepada penulis selama pendidikan.

7. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa pendidikan.
8. Orang tua terkasih, mama (Heny), papa (Barents Olli), koko (Ronald dan Victor), serta adik-adikku tersayang (Erick, Indah, David, dan Sofyan) untuk segala cinta kasih, dan doanya yang tidak pernah putus.
9. Teman-teman seangkatan dan seperjuangan (dr.Tyas, dr.Tien, dr.Musay, dr.Yana, dr.Eka, dr.Etha) serta teristimewa dr.Amirah dan dr.Zahratul Fajri sebagai rekan dalam penelitian atas segala bantuan, kerjasamanya dan semangat kekeluargaannya yang luar biasa selama penulis menjalani jenjang pendidikan spesialis.
10. Sahabat, saudara seperjuangan di FK YARSI 2007, khususnya kepada dr.Muzayyana Sakinah, dan dr.Mulyanti yang juga tengah berjuang menyelesaikan pendidikan dokter spesialisnya, serta kepada dr.Yani Desi Yanti, dan dr.Putri Lestari untuk semua dukungan semangat selama penulis menempuh pendidikan.
11. Seluruh rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik yang tercinta untuk semua kisah dan kebersamaannya yang sangat berkesan selama hampir 4 tahun terakhir.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu untuk semua doa, dan dukungannya.

Akhir kata, penulis memohon maaf jika selama menjalani masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini ada banyak kekurangan serta hal-hal yang kurang berkenan. Semoga karya akhir ini dapat memberikan sumbangsih dan bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan kedokteran pada khususnya. Semoga Allah SWT senantiasa memberkahi, merahmati, dan menerangi langkah kita kedepan.

Penulis,

Sisca Agustia Olli

Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Luaran Klinis dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) Pasien COVID-19 Derajat Sedang

ABSTRAK

Pendahuluan: Level serum vitamin D yang adekuat dibutuhkan untuk mendukung beberapa fungsi biologis, termasuk untuk kontrol imunitas bawaan dan adaptif dalam melawan penyakit infeksi, dan inflamasi. Salah satu penanda inflamasi *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) juga seringkali meningkat pada pasien dengan COVID-19 dan dapat dijadikan sebagai prediktor untuk perburukan penyakit.

Tujuan: Menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap kadar 25(OH)D, luaran klinis (lama konversi, lama rawat, dan manifestasi klinis), serta korelasinya terhadap, penanda inflamasi *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia.

Metode: Desain penelitian ini adalah *single-blind randomized clinical trial* dengan teknik *simple random sampling* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat sedang melalui pemeriksaan swab nasofaring *Polymerase Chain Reaction* (PCR) yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu berusia >18 tahun, memiliki status vitamin D insufisiensi dan defisiensi, serta dapat dilakukan pemeriksaan antropometri. Penentuan jumlah besar sampel dengan menggunakan rumus *difference between the two means*, besaran efek yang diperoleh 0,775, dengan 95% *Confidence Interval* (CI), sehingga diperoleh kelompok intervensi dan kontrol, masing-masing berjumlah 30 sampel, dan disuplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1.000 IU setiap hari selama 2 minggu. Kadar 25(OH)D dianalisis terhadap lama konversi, lama rawat, perbaikan manifestasi klinis dan kapasitas fungsional, serta korelasinya dengan NLR

Hasil: Intervensi vitamin D3 10.000 IU meningkatkan kadar 25(OH)D secara signifikan dibandingkan kelompok 1000 IU ($4,61 \pm 5,43$ vs. $-0,29 \pm 2,72$; $p < 0,0001$) melalui uji Mann Whitney, dan dihubungkan terhadap luaran klinis yaitu lama konversi ($6,53 \pm 1,17$ vs $10,47 \pm 2,56$; $p < 0,0001$), lama rawat ($11,63 \pm 2,5$ vs $14,73 \pm 3,45$; $p = 0,001$), dan perbaikan manifestasi klinis seperti sesak, dan kapasitas fungsional dengan peningkatan HGS juga ditemukan signifikan pada kedua kelompok ($6,61 \pm 3,01$ vs. $4,04 \pm 4,44$; $p = 0,011$). Perubahan NLR sebelum dan setelah intervensi suplementasi, maka dilakukan analisis statistik menggunakan Uji Wilcoxon, diperoleh hasil yang signifikan pada peningkatan NLR di kedua kelompok yang mendapat suplementasi vitamin D3 pre intervensi 10.000 IU $4,78 \pm 3,25$ dan post $3,02 \pm 1,79$, $p < 0,0001$, dan pada kelompok 1000 IU pre intervensi $4,71 \pm 2,54$ dan post intervensi $3,73 \pm 2,27$, $P < 0,001$. Sementara untuk analisis terhadap perubahan kadar Δ NLR melalui uji Mann Whitney, didapatkan hasil $-1,76 \pm 2,45$ vs $-0,98 \pm 2,21$ dengan nilai $p = 0,261$ atau tidak signifikan. Untuk korelasi pemberian suplementasi vitamin D 10.000 IU dan 1000 IU terhadap NLR, dilakukan analisis dengan uji korelasi spearman, didapatkan hasilnya tidak signifikan ($r = 0,232$; $p = 0,217$) dan 1000 ($r = 0,137$; $p = 0,469$). Sama halnya dengan analisis hubungan NLR terhadap lama konversi ($r = -0,068$, $p = 0,722$ vs $r = -0,115$, $p = 0,545$, dan lama rawat inap ($r = -0,165$, $p = 0,385$ vs $r = 0,025$, $p = 0,894$) juga didapatkan hasil yang tidak signifikan.

Kesimpulan: Intervensi suplementasi vitamin D3 10.000 IU memiliki pengaruh yang lebih baik dibanding 1000 IU terhadap luaran klinis pasien COVID-19 derajat sedang dalam perbaikan lama rawat, lama konversi, manifestasi klinis dan kapasitas fungsional, dan penanda inflamasi NLR .

Kata Kunci: COVID-19, Vitamin D, luaran klinis dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR)

Effects of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Sisca Agustia Olii^{1,3*}, Nurpudji A. Taslim^{1,3}, Agussalim Bukhari^{1,3}, Suryani As'ad^{1,3}, Haerani Rasyid¹, Irawaty Djaharuddin²

¹ Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Hasanuddin University. ² Department of Pulmonology Medicine, Faculty of medicine, Hasanuddin University. ³ Clinical Nutrition Department, Dr Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia.

ABSTRACT

Introduction: Adequate serum levels of 25-hydroxyvitamin D are required to support several biological functions, including the control of innate and adaptive immunity in course of infectious, and inflammatory diseases. SARS-CoV-2 is responsible for the COVID-19 pandemic and deficient/insufficient serum levels of 25-hydroxyvitamin D are reported in very large patients. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), an inflammatory marker, was suggested to be predictive of severity and mortality in COVID-19 patients

Aims: Analyzing the effect of vitamin D3 supplementation on 25(OH)D levels, clinical outcomes (conversion duration, length of stay, and clinical manifestations), as well as its correlation to CT (Cycle Threshold) values, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as inflammation marker in COVID-19 patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia.

Method: The study design was a single-blind randomized clinical trial with a simple random sampling technique in patients with confirmed COVID-19 moderate cases through a nasopharyngeal swab examination with positive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) test that met the inclusion criteria, i.e. >18 years old, vitamin D insufficiency and deficiency status, and anthropometric examination can be performed. Determination each of intervention and control groups are 30 samples, using the difference between the two means formula, the magnitude of the effect obtained is 0.775, 95% Confidence Interval (CI), vitamin D3 supplementation of 10,000 IU and 1000 IU were taken daily for 2 weeks. Levels of 25(OH)D were analyzed for handgrip strength (HGS) as functional capacity measurement, conversion time, length of stay, and were correlated to NLR.

Results: The Vitamin D3 Supplementation of 10,000 IU and 1000 IU could significantly increase 25(OH)D levels compared to the control group of 1000 IU (4.61+5.43 vs. -0.29+2.72; $p < 0.0001$) through Mann Whitney test and it was correlated to primary clinical outcome, which is length of conversion (6.53+1.17 vs 10.47+2.56; $p < 0, 0001$). The increase in HGS (6.61+3.01 vs. 4.04+4.44; $p = 0.011$), length of stay (11.63+2.5 vs. 14.73+3.45; $p = 0.001$), and improvement in clinical manifestations were found to be significant in both groups. We analyzed changes in NLR levels through

Wilcoxon test, supplementation of vitamin D3 10,000 IU had a significant effect on both groups (NLR pre intervention 10.000 IU 4,78±3,25 and post 3,02±1,79, $p < 0,0001$; vs 4,71±2,54 and post intervention 3,73±2,27, $p < 0,001$). Levels of Δ NLR also had not significant -1.76±2,45 vs -0.98±2,21; $p = 0,261$, then correlated to clinical outcome, i.e. length of conversion ($r = -0,068$; $p = 0,722$ vs $r = -0,115$; $p = 0,545$, length of stay ($r = -0,165$, $p = 0,385$ vs $r = 0,025$, $p = 0,894$) on both groups that showed were not significant.

Conclusion: Supplementation of vitamin D3 10,000 IU had a significant effect than vitamin D3 1000 IU on length of stay, length of conversion, functional capacity, and NLR levels in COVID-19 patients.

Keyword: COVID-19, Vitamin D level, Outcome, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05126602.

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1. Tujuan Umum.....	2
1.3.2. Tujuan Khusus.....	2
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. COVID-19.....	4
2.1.1. Virologi.....	4
2.1.2. Definisi.....	4
2.1.3. Patofisiologi dan Manifestasi Klinik COVID-19.....	5
2.1.4. Tatalaksana untuk COVID-19.....	9
2.2. Vitamin D.....	10
2.2.1. Potensi peran vitamin D pada infeksi saluran pernapasan.....	11
2.2.3 Mekanisme Potensial Aksi Vitamin D pada COVID-19.....	14
2.2.4 Vitamin D dan Imunitas Bawaan.....	16
2.2.5 Vitamin D dan imunitas adaptif.....	17
2.3. COVID-19, Vitamin D dan <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....	21
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	26
3.1 Kerangka Teori.....	26
3.2 Kerangka Konsep.....	27
BAB IV METODE PENELITIAN.....	28
4.1. Rancangan Penelitian.....	28
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	28
4.3. Populasi dan Sampel.....	28
4.3.3. Perkiraan besar sampel.....	29
4.4. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	29
4.5. Definisi Operasional.....	30
4.6. Kriteria Objektif.....	32
4.7. Alur dan Prosedur Penelitian.....	33

4.8. Pengumpulan dan Analisa Data.....	33
BAB V HASIL PENELITIAN.....	36
5.1. Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	36
5.2. Karakteristik Subyek Penelitian	37
5.3. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Perbaikan Manifestasi Klinis Pasien COVID-19 Derajat Sedang	39
5.5. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kapasitas Fungsional (<i>Handgrip Strength</i>).....	40
5.6. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kadar 25(OH)D, Lama Konversi dan Lama Rawat	40
5.7. Hubungan Intervensi Suplementasi Vitamin D Terhadap NLR.....	42
BAB VI PEMBAHASAN.....	45
6.1. Gambaran Karakteristik Pasien COVID-19.....	45
6.1.1. Jenis Kelamin dan Usia.....	45
6.1.2. Status Gizi berdasarkan SGA dan IMT.....	46
6.1.3. Vitamin D, CT dan COVID-19	48
6.2 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Manifestasi Klinis dan Kapasitas Fungsional	50
6.2.1. Hubungan Intervensi Suplementasi Vitamin D3 terhadap Manifestasi Klinis.....	50
6.2.2. Hubungan Intervensi Suplementasi Vitamin D3 terhadap Kapasitas Fungsional.....	52
6.3. Hubungan Intervensi Suplementasi Vitamin D3 terhadap Kadar 25(OH)D, Lama Konversi, dan Lama Rawat	52
6.3.1 Hubungan Intervensi Suplementasi Vitamin D3 terhadap Kadar 25(OH)D.....	52
6.4. Hubungan <i>Neutrophilt-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) dengan COVID-19	56
6.5. Hubungan Intervensi Suplementasi Vitamin D3 terhadap <i>Neutrophilt-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....	58
6.5. Keterbatasan Penelitian.....	59
BAB VII PENUTUP	60
7.1 Ringkasan Hasil Penelitian	60
7.3. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur SARS-CoV2.....	13
Gambar 2. 2 Patofisiologi dan Manifestasi klinis COVID-19.....	13
Gambar 2. 3 Algoritma penanganan pasien COVID	16
Gambar 2. 4 Metabolisme Vitamin D.....	17
Gambar 2. 5 Dosis Vitamin D.....	19
Gambar 2. 6 Gambaran grafik jalur pensinyalan utama vitamin D sebagai terapi potensial COVID-19.	21
Gambar 2. 7 Interaksi Vitamin D dengan RAS.....	21
Gambar 2. 8 Jalur modulasi vitamin D terhadap imunitas bawaan.....	22
Gambar 2. 9 Jalur modulasi vitamin D terhadap imunitas.....	24
Gambar 2.10 Representasi skematis dari kemungkinan korelasi antara vitamin D defisiensi dan keparahan COVID-19	25
Gambar 2.11 Asosiasi NLR dengan konsentrasi vitamin D pada pasien COVID-19	29

DAFTAR TABEL

Tabel 5. 1 Karakteristik Sampel Penelitian	35
Tabel 5. 2 Gambaran Perubahan Kadar 25(OH)D pada Kelompok 10.000 IU dan 1000 IU	37
Tabel 5. 3 Gambaran Nilai CT Pre-Intervensi pada Kelompok 10.000 IU dan 1000 IU	37
Tabel 5. 4 Hubungan Kadar 25(OH)D Pre-Intervensi terhadap Nilai CT	38
Tabel 5. 5 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Perbaikan Manifestasi Klinis Pasien COVID-19	38
Tabel 5. 6 Gambaran Perbaikan Handgrip Strength pada Kelompok Suplementasi 10.000 IU dan 1000 IU	39
Tabel 5. 7 Perbaikan Kapasitas Fungsional Pre-Post Intervensi.....	40
Tabel 5. 8 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Handgrip Strength	40
Tabel 5. 9 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Lama Konversi dan Lama Rawat	41
Tabel 5. 10 Gambaran Kadar NLR pada Kedua Kelompok	41
Tabel 5. 11 Perubahan Kadar NLR Pre Post Intervensi.....	42
Tabel 5. 12 Hubungan Suplementasi Vitamin D3 Terhadap NLR	42
Tabel 5. 13 Hubungan NLR Terhadap Lama Konversi dan Lama Rawat Pada Kedua Kelompok Intervensi Suplementasi Vitamin D3.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. 1 Surat Persetujuan Komite Etik UNHAS.....	66
Lampiran 1. 2 Surat Persetujuan Penelitian RSUP Dr. Wahidin Soedirohusodo..	67
Lampiran 1. 3 Surat Informed Consent Subyek Penelitian.....	68
Lampiran 1. 4 Registrasi Clinical Trial.....	69

SINGKATAN

ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
APD	Alat Pelindung Diri
COVID-19	Coronavirus disease 19
CT	<i>Computed Tomography</i>
DM	Diabetes Mellitus
GALT	<i>Gut-Associated Lymphoid Tissue</i>
HFNC	<i>High Flow Nasal Canul</i>
IC	<i>Indirect Calorimetry</i>
IL	Interleukin
IMT	Indeks Massa Tubuh
LLA	Lingkar Lengan Atas
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
NLR	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
ODP	Orang Dalam Pemantauan
PDGKI	Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia
PDP	Pasien Dalam Pemantauan
PUFA	<i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SAFA	<i>Saturated Fatty Acid</i>
RTI	<i>Respiratory Tract Infection</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i>
SGA	<i>Subjective Global Assessment</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
UVB	UltraViolet B
VDBP	Vitamin D Binding Protein
VDR	Vitamin D Receptor
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh virus severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) telah berdampak pada banyak penduduk dunia. Data WHO terbaru pada tanggal 1 Maret 2022, COVID-19 telah menyebabkan 5.944.342 kematian di seluruh dunia, dengan total kasus konfirmasi positif 434.154.739 jiwa, dan 10.585.766.316 dosis vaksin telah diberikan. (WHO, 2022) Di Indonesia, per tanggal 1 Maret 2022, tercatat kasus terkonfirmasi positif mencapai 5.539.394, dengan 148.073 kasus kematian, dan dosis vaksin yang sudah diberikan sebanyak 340.183.405 dosis. (WHO, 2022) Di Provinsi Sulawesi Selatan, tercatat per tanggal 21 Februari 2022, total terkonfirmasi 122.529 kasus, dengan kematian 2257 kasus. (www.covid19.sulselprov.go.id)

Vitamin D dapat bermanfaat melawan infeksi COVID-19 dengan mengurangi baik respon inflamasi sistemik dan serta respon sitokin. Vitamin D juga merupakan modulator dari kekebalan adaptif dengan mengurangi badai sitokin yang merupakan patologi khas infeksi COVID-19 yang parah. (Shah Alam *et al.*, 2021)

Sebuah metaanalisis terbaru menyimpulkan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 menderita defisiensi / insufisiensi vitamin D, dan memiliki kemungkinan tiga kali lebih tinggi untuk tertular SARS-CoV-2, dan kemungkinannya sekitar 5 kali lebih tinggi mengalami gejala yang lebih berat pada pasien yang kekurangan vitamin D. (Shamshirian, 2021). Beberapa uji klinis acak juga menunjukkan hubungan antara kekurangan vitamin D dan tingkat keparahan dan kematian COVID-19, dan suplemen vitamin D dapat mengurangi tingkat keparahan penyakit. (Shah Alam *et al.*, 2021)

Peningkatan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dapat digunakan sebagai alaram untuk tanda awal dari gejala COVID-19 yang berat, selain itu penilaian NLR dapat meningkatkan kapasitas evaluasi untuk pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan NLR dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien, dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien dengan COVID-19. (Fuad *et al.*, 2021)

Pemberian suplementasi vitamin 25(OH)D3 oral juga dikaitkan dengan peningkatan persentase limfosit dan penurunan NLR pada pasien. NLR yang lebih rendah secara signifikan terkait dengan pengurangan intensif hari masuk unit perawatan dan kematian, dan disimpulkan bahwa 25(OH)D3 oral mampu memperbaiki defisiensi/kekurangan vitamin D pada pasien COVID-19 yang menghasilkan peningkatan fungsi kekebalan tubuh. (Maghbooli *et al.*, 2021)

Dengan melihat banyaknya kasus COVID-19 dengan perburukan luaran klinis saat perawatan di rumah sakit, dan belum adanya terapi spesifik untuk COVID-19, maka penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D terhadap luaran klinis dan marker NLR pada pasien COVID-19 derajat sedang di RSWS.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah ada pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap luaran klinis dan penanda inflamasi *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 derajat sedang di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menilai pengaruh suplementasi vitamin D terhadap luaran klinis dan penanda inflamasi *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 derajat sedang di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik umum pasien COVID-19 derajat sedang dan menilai status gizi berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) dan *Subjective Global Assessment* (SGA), nilai *Cycle Threshold* (CT), nilai NLR, dan status vitamin D pasien COVID-19 derajat sedang.
2. Untuk menilai perbaikan manifestasi klinis dan kapasitas fungsional berdasarkan pengukuran *handgrip strength* pasien COVID-19 derajat sedang yang mendapat suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU.
3. Untuk membandingkan dan menilai luaran klinis lama konversi dan lama rawat pasien COVID-19 derajat sedang yang mendapat suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU.

4. Untuk menilai perubahan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) sebelum dan setelah pemberian suplementasi vitamin D3, serta hubungan NLR dengan luaran klinis pada pasien COVID-19 derajat sedang.

1.4. Manfaat Penelitian

- Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap perbaikan luaran klinis (manifestasi klinis, kapasitas fungsional, lama konversi, dan lama rawat) serta analisis korelasi kadar 25(OH)D terhadap penanda inflamasi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 derajat sedang di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Penelitian ini dapat menunjukkan dosis suplementasi vitamin D3 sebagai terapi adjuvan pada pasien COVID-19, dengan melihat perbaikan indikator laboratorium dan luaran klinis. Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi yang akurat untuk penelitian lebih lanjut mengenai peranan vitamin D terutama untuk memperbaiki luaran klinis pasien COVID-19 di Indonesia.

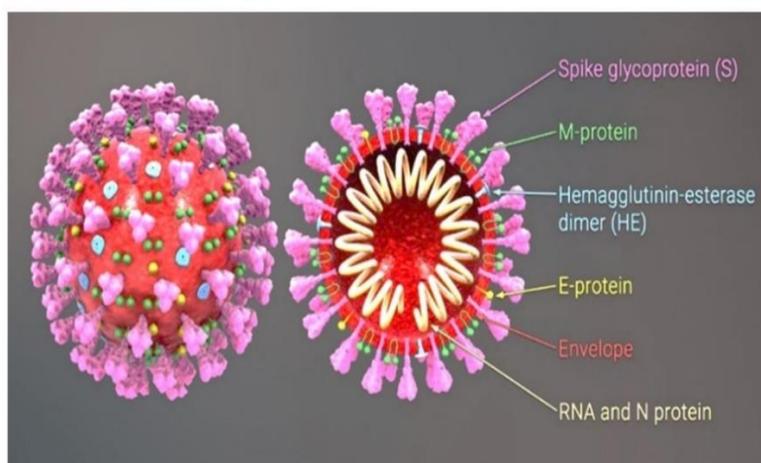
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Virologi

Coronavirus adalah virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen, yang termasuk dalam keluarga Coronaviridae dan ordo Nidovirales dan didistribusikan secara luas pada manusia dan mamalia lainnya. Memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA dan protein nukleokapsid (N) terfosforilasi, yang terdapat di dalam lapisan ganda fosfolipid dan ditutupi oleh glikoprotein spike (S). Protein (M) (glikoprotein tipe III) dan protein selubung terletak di antara protein S dalam selubung virus. (Skrajnowska *et al.*, 2021)



Gambar 2.1. Struktur SARS-CoV2 (Skrajnowska *et al.*, 2021)

Coronavirus memiliki diameter 80-120 nm. Ada empat jenis: α -coronavirus, β -coronavirus, δ -coronavirus dan γ – coronavirus. Sebelum SARS CoV-2, enam coronavirus diketahui menyebabkan penyakit pada manusia, termasuk SARS-CoV dan MERS-CoV. SARS-CoV-2, seperti SARS-CoV dan MERS-CoV, adalah β -coronavirus. (Xu *et al.*, 2020)

2.1.2 Definisi (Burhan *et al.*, 2022)

Kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus, dan kasus konfirmasi. Klasifikasi kasus COVID-19 dilakukan berdasarkan penilaian kriteria klinis, kriteria epidemiologis, dan kriteria pemeriksaan penunjang.

1. Kasus suspek adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:
 - a. Orang yang memenuhi salah satu kriteria klinis: 1) Demam akut dan batuk; atau 2) Minimal 3 gejala berikut: demam, batuk, lemas, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek/hidung tersumbat, sesak napas, anoreksia/mual/muntah, diare, atau penurunan kesadaran; atau 3) Pasien dengan ISPA (Infeksi Saluran Pernapasan Akut) berat dengan demam/demam ($> 38^{\circ}\text{C}$) dan batuk yang terjadi dalam 10 hari terakhir, serta membutuhkan perawatan rumah sakit; atau 4) Anosmia (kehilangan penciuman) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi; atau 5) Ageusia (kehilangan pengecap) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi.
 - b. Seseorang yang memiliki kontak dengan kasus probable/konfirmasi COVID-19/COVID-19 dan memenuhi kriteria klinis pada huruf a.
 - c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan Rapid Diagnostic Test Antigen (RDT-Ag) positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah A dan B, dan tidak memiliki gejala serta bukan merupakan kontak erat (Penggunaan RDT-Ag mengikuti ketentuan yang berlaku).
2. Kasus Probable adalah kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan memiliki salah satu kriteria sebagai berikut: a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) atau RDT-Ag; atau b. Hasil pemeriksaan laboratorium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19.
3. Kasus Terkonfirmasi adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut: a. Seseorang dengan pemeriksaan laboratorium NAAT positif. B. Memenuhi kriteria kasus suspek atau kontak erat dan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif di wilayah sesuai penggunaan RDT- Ag pada kriteria wilayah B dan C. c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah C

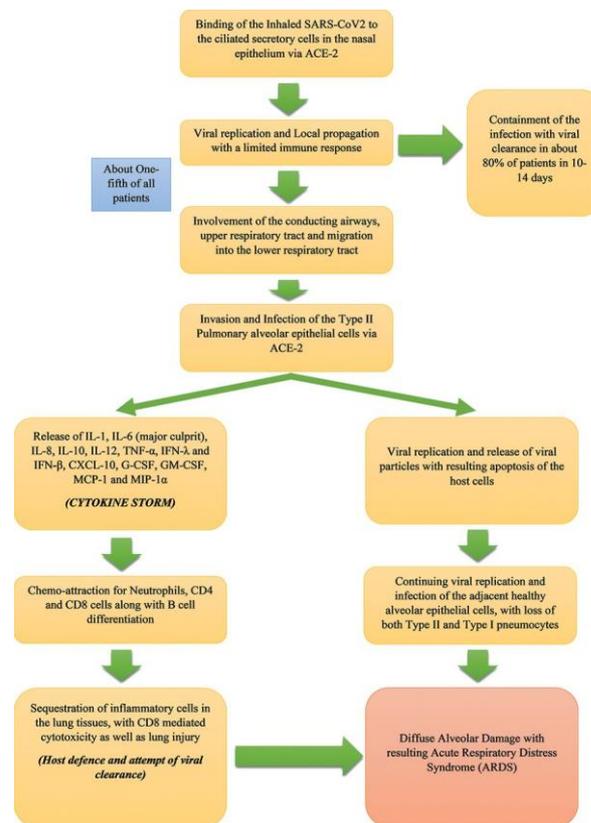
2.1.3. Patofisiologi dan Manifestasi Klinik COVID-19

Samapi saat ini patofisiologi COVID-19 masih terus dipelajari dan sedikit yang diketahui. Gambaran mengenai patofisiologi penyakit dapat dilihat pada gambar 2.2. tahap pertama adalah fase asimtomatik, dimana SARS-CoV-2 yang masuk melalui aerosol pernapasan berikatan dengan sel epitel hidung di saluran pernapasan bagian atas. Reseptor pejamu utama untuk masuknya virus ke dalam sel adalah ACE-2, yang terlihat sangat diekspresikan pada sel epitel hidung. Virus mengalami replikasi dan propagasi lokal, bersama dengan infeksi sel bersilia di

saluran udara. Tahap ini berlangsung beberapa hari dan respon imun yang dihasilkan selama fase ini terbatas. Meskipun memiliki viral load rendah saat ini, individu sangat menular, dan virus dapat dideteksi melalui tes usap hidung seperti PCR. Selanjutnya masuk ke tahapan invasi dan infeksi saluran nafas atas. Pada tahap ini, terjadi migrasi virus dari epitel hidung. ke saluran pernapasan bagian atas melalui saluran udara. Karena keterlibatan saluran udara bagian atas, penyakit ini bermanifestasi dengan gejala demam, malaise dan batuk kering. Ada respon imun yang lebih besar selama fase ini yang melibatkan pelepasan ligan kemokin motif CXC 10 (CXCL-10) dan interferon (IFN- β dan IFN- λ) dari sel yang terinfeksi virus, ini merupakan respons cukup untuk menahan penyebaran infeksi. Selanjutnya masuk ke tahapan keterlibatan saluran pernapasan bawah dan progresi terhadap sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Sekitar seperlima dari semua pasien yang terinfeksi berkembang ke tahap penyakit ini dan mengembangkan gejala yang parah. Virus akan menginvasi dan memasuki sel epitel alveolus tipe 2 melalui host reseptor ACE-2 dan mulai mengalami replikasi untuk menghasilkan lebih banyak nukleokapsid virus. Pneumosit yang sarat virus akan melepaskan banyak sitokin dan penanda inflamasi yang berbeda seperti interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 dan IL-12), faktor nekrosis tumor- α (TNF- α), IFN- λ dan IFN- β , CXCL-10, monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1) dan protein inflamasi makrofag-1 α (MIP-1 α). 'Sitokinstorm' ini bertindak sebagai kemoatraktan untuk neutrofil, sel T helper CD4 dan sel T sitotoksik CD8, yang kemudian mulai diasingkan di jaringan paru-paru. Sel-sel ini bertanggung jawab untuk melawan virus, dan bertanggung jawab atas peradangan dan cedera paru-paru berikutnya. Sel inang mengalami apoptosis dengan pelepasan partikel virus baru, yang kemudian menginfeksi sel epitel alveolus tipe 2 yang berdekatan dengan cara yang sama. Karena cedera persisten yang disebabkan oleh sel-sel inflamasi yang dipertanyakan ini dan replikasi virus yang menyebabkan hilangnya pneumosit tipe 1 dan tipe 2, ada kerusakan alveolar difus yang akhirnya menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut.(Parasher, 2021)

Transmisi virus terutama menyebar dari orang ke orang melalui penularan droplet pernapasan, yang terjadi ketika seseorang melakukan kontak dekat dengan seseorang yang aktif batuk atau bersin. Hal ini terjadi melalui pajanan permukaan mukosa pejamu, yaitu mata, hidung, dan mulut, terhadap droplet pernapasan infeksi yang masuk. Penularan virus juga dapat terjadi melalui benda yang digunakan atau digunakan oleh individu yang terinfeksi seperti seprai, selimut, dapur peralatan

makan, termometer, dan stetoskop. Masa inkubasi COVID-19, yang merupakan periode waktu dari terpapar virus hingga timbulnya gejala, adalah 5-6 hari, dan bisa sampai 14 hari. Selama periode ini, juga dikenal sebagai periode 'pra-gejala', individu yang terinfeksi dapat menularkan dan menularkan virus ke individu yang sehat dalam populasi. (Parasher, 2021)



Gambar 2.2 Patofisiologi COVID-19 (Parasher, 2021)

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

1. Tanpa gejala : Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala
2. Ringan : Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan

kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam. Status oksigenasi : SpO₂ > 95% dengan udara ruangan.

3. Sedang : Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ > 93% dengan udara ruangan ATAU Anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).

4. Berat : Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, 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:

- Sianosis sentral atau SpO₂ < 93%
- Distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat)
- Tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia 5 tahun, ≥ 30 x/menit.

5. Kritis : Pasien dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor. (Burhan *et al.*, 2022)

Pada keadaan normal, seorang pasien COVID-19 akan mengalami perbaikan kondisi setelah 2-6 minggu setelah terinfeksi. Panduan Praktik Klinik Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PPK PDPI) menggunakan istilah Sindroma Pernapasan Pasca-COVID-19 untuk merujuk kepada gangguan paru dan pernapasan yang menetap ≥ 4 minggu sejak awitan gejala COVID-19. Terdapat beberapa istilah lain seperti post- acute COVID-19, sequelae post-acute COVID-19, dan sindrom kronik COVID. (Burhan *et al.*, 2022)

Faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya long COVID antara lain perempuan, usia > 50 tahun, terdapat > 5 gejala selama infeksi akut, membutuhkan perawatan di rumah sakit, terdapat gejala kelelahan, nyeri kepala, dyspnea, suara serak. Tanda dan gejala long COVID-19 dapat dikelompokkan menjadi dua pola keluhan, yaitu: Kelelahan (fatigue), nyeri kepala, dan gejala saluran napas atas

(sesak napas, nyeri tenggorokan, batuk persisten, dan anosmia). Keluhan lain meliputi demam dan gejala pencernaan seperti diare. (Burhan *et al.*, 2022)

2.1.4. Tatalaksana untuk COVID-19

Derajat sedang

a. Isolasi dan Pemantauan

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

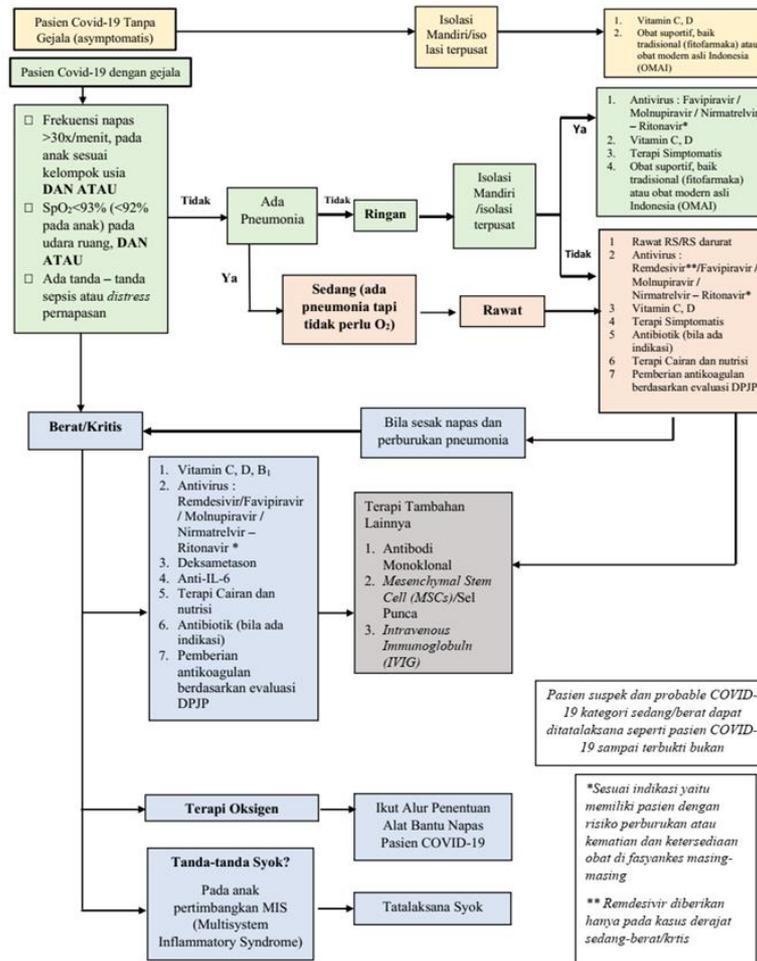
b. Non Farmakologis

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

c. Farmakologis

- Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena (IV) selama perawatan
- Vitamin D – Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Diberikan terapi farmakologis berikut: Salah satu antivirus berikut :
Antivirus Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10).
- Apabila Remdesivir tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing, dengan pilihan sebagai berikut: - Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5), ATAU – Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU – Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari

- Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP o Pengobatan simtomatis (Parasetamol dan lain-lain).
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

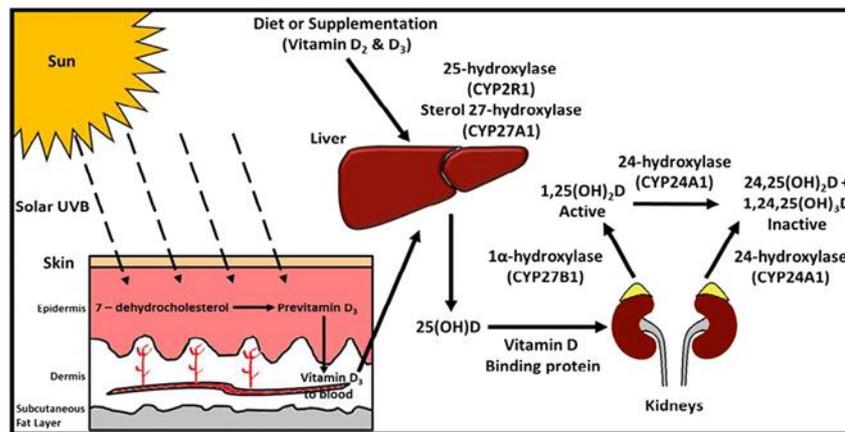


Gambar 2.3. Algoritma penanganan pasien COVID (Burhan *et al.*, 2022)

2.2. Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak, dan memainkan peran penting dalam memodulasi sistem kekebalan tubuh, serta mempertahankan homeostasis kalsium serum. Umumnya manusia memperoleh vitamin D dari paparan sinar matahari, diet dan suplementasi. Dua bentuk utama vitamin D adalah ergocalciferol (vitamin D₂), yang disintesis dari ragi, jamur yang terpapar sinar matahari, ikan cod minyak hati, ikan dan tanaman berminyak, dan cholecalciferol (vitamin D₃, bentuk utama vitamin D), yang disintesis secara endogen dari kolesterol 7-dehydro di dermis kulit pada paparan sinar matahari (radiasi UVB pada 290 – 315 nm). Tingkat sirkulasi 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] adalah biomarker

yang diterima secara klinis untuk status vitamin D. Tempat konvensional vitamin D adalah hati dan proksimal tubulus ginjal, di mana hidroksilase mengubahnya menjadi bentuk aktif, 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D].(McCartney *et al.*, 2021)



Gambar 2.4. Metabolisme Vitamin D(McCartney *et al.*, 2021)

Aktivitas hidroksilase juga ditemukan pada sel imun, seperti makrofag, sel dendritik dan monosit. Karena sifatnya yang lipofilik, vitamin D harus dibawa dalam aliran darah oleh protein larut, yaitu protein pengikat vitamin D (DBP). DBP adalah glikoprotein yang diturunkan dari hati (serum 2-globulin) dan albumin yang mencakup albumin, -albumin/afamin, dan -fetoprotein. Telah ditemukan bahwa DBP mempertahankan kadar 25(OH)D dan memperpanjang waktu paruh 1, 25(OH)₂D, dan juga memungkinkan aktivasi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D. Penurunan tingkat DBP telah ditemukan pada orang dengan diabetes, penyakit hati kronis, dan penyakit ginjal dan pasien kanker dan pada peradangan akut.(Shah Alam *et al.*, 2021)

2.2.1. Potensi peran vitamin D pada infeksi saluran pernapasan

Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa vitamin D memainkan peran penting dalam mengatur sistem kekebalan sehingga memengaruhi respons terhadap infeksi pernapasan termasuk COVID 19. Memang, VDR terdapat di banyak sel manusia termasuk pada berbagai jenis sel imun dan mengatur ekspresi sejumlah besar gen target (~1000) dalam sel-sel ini. Sebuah meta-analisis data dari 10.933 peserta di 25 RCT telah menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D memang mengurangi risiko infeksi saluran pernapasan akut. Sebuah studi kohort prospektif dari 198 orang dewasa yang sehat selama musim gugur dan musim dingin pada tahun 2009 hingga 2010 juga menunjukkan dua kali lipat pengurangan risiko mengembangkan RTI akut dengan serum vitamin D kadar 38 ng/mL. Dalam studi

lain, secara acak, double-blind, uji coba terkontrol dari 344 anak sekolah menunjukkan bahwa vitamin D suplementasi 1200 IU / hari mengurangi kejadian influenza A infeksi. Selanjutnya, sebuah studi kasus-kontrol di Selandia Baru anak-anak melaporkan bahwa kekurangan vitamin D meningkatkan kemungkinan rawat inap untuk RTI akut sebesar 1,7 kali lipat, dibandingkan dengan mereka yang RTI akut rawat jalan. Selain itu, Zhou dkk membentuk meta-analisis dari delapan studi observasional vitamin D dan mencatat hubungan kadar vitamin D dengan infeksi saluran pernapasan, menunjukkan korelasi yang kuat antara kekurangan vitamin D dan pneumonia yang didapat dari komunitas. Oleh karena itu, saat ini ada cukup bukti yang menghubungkan kekurangan vitamin D dan peningkatan risiko ISPA akut. (Shah Alam *et al.*, 2021)

2.2.2 Vitamin D dan Infeksi COVID-19

Seperti disebutkan di atas, umumnya ada jumlah vitamin D yang lebih rendah diproduksi selama musim dingin, yang dapat memengaruhi infeksi COVID-19. Selain itu, ada juga beberapa ketergantungan pada garis lintang dan lokasi. Negara-negara proksimal ke khatulistiwa telah menunjukkan tingkat kematian COVID-19 yang lebih rendah daripada yang jauh dari ekuator, ini konsisten dengan peran potensial vitamin D dalam infeksi. Sebuah studi retrospektif terhadap 216 pasien COVID-19 dari Spanyol menunjukkan bahwa lebih dari 80% pasien mengalami defisiensi vitamin D. Baru-baru ini, serangkaian penelitian telah meneliti dampak vitamin D pada COVID-19 yang sedang berlangsung dan menyimpulkan bahwa kemungkinan penting yang berkontribusi terhadap prevalensi yang lebih tinggi di bulan-bulan musim dingin. Misalnya, dalam sebuah studi observasional, Peneliti Universitas Boston menemukan bahwa pasien COVID-19 dengan kadar vitamin D yang cukup (30 ng/mL) memiliki kemungkinan 52% lebih kecil untuk meninggal setelah rawat inap, sementara tingkat keparahan sekitar 13% lebih rendah pada pasien yang cukup vitamin D. Mereka juga mencatat bahwa sekitar 42% orang menderita kekurangan vitamin D (<20 ng/mL), adalah orang berusia lanjut. Selain itu, Ilie dkk melakukan studi meta-analisis tentang hubungan vitamin D dan COVID-19 di 20 negara Eropa dan ditemukan korelasi negative antara tingkat vitamin D dan morbiditas/mortalitas yang terkait dengan infeksi ini. Selain itu, tingkat vitamin D (p .) yang secara signifikan lebih rendah = 0,004) ditemukan pada pasien PCR-positif COVID-19 dibandingkan dengan pasien COVID-19. Respon inflamasi sistemik disebabkan oleh penyakit infeksi saluran pernapasan, termasuk infeksi COVID-19,

ditemukan menurunkan kadar vitamin D dalam sirkulasi, yang mungkin juga berkontribusi pada patologi. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan hubungan yang kuat antara vitamin D defisiensi dan risiko kematian COVID-19 pada rawat inap. Dengan satu, studi kohort retrospektif mengungkapkan hubungan terbalik dengan kadar vitamin D serum dan tingkat keparahan COVID-19. Hasil serupa juga ditemukan dalam studi kohort prospektif dilakukan antara 1 Maret hingga 30 April 2020, yang mengungkapkan bahwa orang tua dengan defisiensi vitamin D dikaitkan dengan luaran yang lebih buruk pada Infeksi COVID-19, kemungkinan juga karena tingkat d-dimer yang lebih tinggi. (Shah Alam *et al.*, 2021)

25(OH) D status			Risk factors
25(OH) D Concentration			Latitude
< 30 ng/mL	Severe deficiency		Skin color
10-20 ng/mL	Deficiency		Aging
20-30 ng/mL	Insufficiency		Obesity
≥ 30 ng/mL	Optimal Level		Sunscreen
≥ 150 ng/mL	Toxicity		Malabsorption syndrome
Daily intake			Kidney diseases
Age	Recommended Intake (IU/day)	Upper Limit (IU/day)	Inflammatory bowel disease
National Institute of Medicine			
Children (0-18 years)	400-600	2500 (1-3 years) 3000 (4-8 years) 4000 (13-18 years)	Occupational activities
Adults (19-70)	600	4000	Drugs (anti-epileptic, antiretroviral, etc)
Elders (>70)	800	4000	
Pregnancy/Lactation	600	4000	
Endocrine Society			
Children (0-18 years)	400-1000	2500-4000	
Adults (19-70)	1500-2000	10,000	
Elders (>70)	1500-2000	10,000	
Pregnancy/Lactation	600-1000 (14-18 years) 1500-2000 (19-50 years)	10,000	

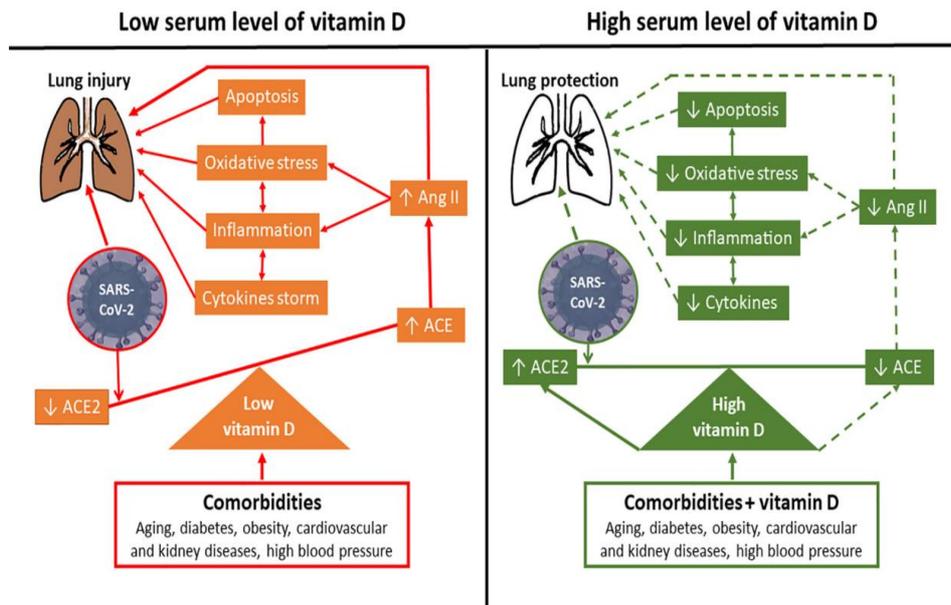
Gambar 2.5 Dosis Vitamin D pada COVID-19.(Shah Alam *et al.*, 2021)

Berdasarkan hasil ini, kemungkinan besar mengonsumsi suplemen vitamin D bermanfaat, terutama di musim dingin, untuk lebih mengontrol flu musiman, flu biasa, influenza, dan COVID 19 yang sedang berlangsung. Disarankan bagi dokter untuk mengukur kadar vitamin D, dan jika kadarnya di bawah normal, merekomendasikan suplementasi vitamin D dan/atau paparan sinar matahari yang cukup. Berdasarkan pedoman yang tersedia, ambang batas untuk serum normal 25(OH)D adalah ~30 ng/ mL untuk dimempertahankan kadar kalsium serum yang optimal. Di bawah 20 ng/mL (50 nmol/L) dianggap defisiensi vitamin D, sedangkan 21 – 29 ng/mL (52,5 – 72,5 nmol/L) adalah insufisiensi vitamin D.(Shah Alam *et al.*, 2021)

Untuk efek imunomodulator, telah disarankan bahwa kadar serum 30 ng/mL 25(OH)D adalah penting. Namun, masih diperdebatkan mengenai tingkat serum optimal 25(OH)D untuk memaksimalkan efeknya pada sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi SARS-CoV-2. Sebuah studi cross-sectional dengan 235 Pasien COVID-19 menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D serum minimal 30 ng/mL dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dari hasil klinis dan kematian COVID-19. Oleh karena itu, secara keseluruhan, tingkat serum yang diinginkan 25(OH)D minimal 30/mL tampaknya paling berguna untuk COVID-19 pasien. Kadar ini mungkin berguna untuk pencegahan dan pengobatan infeksi SARS-CoV-2 juga. Namun, dalam estimasi Pedoman Endokrin merekomendasikan diet (RDA) untuk vitamin D baru-baru ini ditemukan: dalam analisis ulang data yang benar digunakan oleh Institute of Medicine, ditemukan bahwa 8895 IU/hari adalah dibutuhkan untuk 97,5% individu untuk mencapai nilai 50 nmol/L (20 ng/mL). Studi lain menegaskan bahwa 6201 IU/hari diperlukan untuk mencapai rekomendasi Endokrin 75 nmol/L (30 ng/mL) dan 9122 IU/hari dibutuhkan untuk mencapai 100 nmol/L (40 ng/mL). Berdasarkan analisis ulang ini, dosis yang dianjurkan harus setidaknya tiga perempat dari dosis atas yang dapat ditoleransi, dan dilakukan sepanjang tahun, untuk mencapai kadar serum 25(OH) D yang ditargetkan. (Shah Alam *et al.*, 2021)

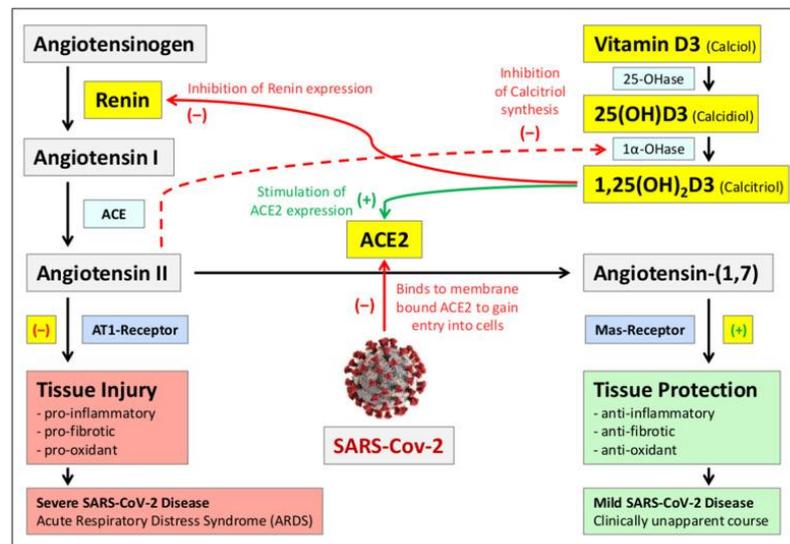
2.2.3 Mekanisme Potensial Aksi Vitamin D pada COVID-19

Perjalanan infeksi SARS-CoV-2 dari infeksi ke gejala adalah sekitar lima hari, dan kemudian setelah gejala berkembang, ada sekitar tujuh hari di mana gejala ini menjadi lebih dan lebih progresif. Terdapat 20 persen pasien dengan gejala memerlukan rawat inap, sedangkan mayoritas benar-benar akan menjadi lebih baik, terutama karena respons yang kuat dari sistem kekebalan bawaan selama fase awal penyakit. Secara keseluruhan, masuk ke dalam tubuh, penanggap pertama adalah kekebalan bawaan diikuti oleh kekebalan adaptif. (Margarita *et al.*, 2021) Suplementasi vitamin D dapat meningkatkan imunitas bawaan serta imunitas adaptif. Karena sel penyaji antigen (makrofag dan sel) dapat mensintesis perubahan 1,25(OH)₂D dari 25(OH)D, telah dikatakan bahwa suplementasi vitamin D dapat meningkatkan fungsi sel penyaji antigen, sehingga dapat memperbaiki respon imun secara keseluruhan. (Ferder *et al.*, 2020) Sebuah studi observasional juga melaporkan hubungan antara defisiensi vitamin D dan morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan COVID-19. Karena temuan ini, peran penting vitamin D telah disarankan dalam pengobatan atau pencegahan COVID-19. (Mardani *et al.*, 2020)



Gambar 2.6 Gambaran grafik jalur pensinyalan utama vitamin D sebagai terapi potensial baru pada infeksi paru-paru COVID-19.

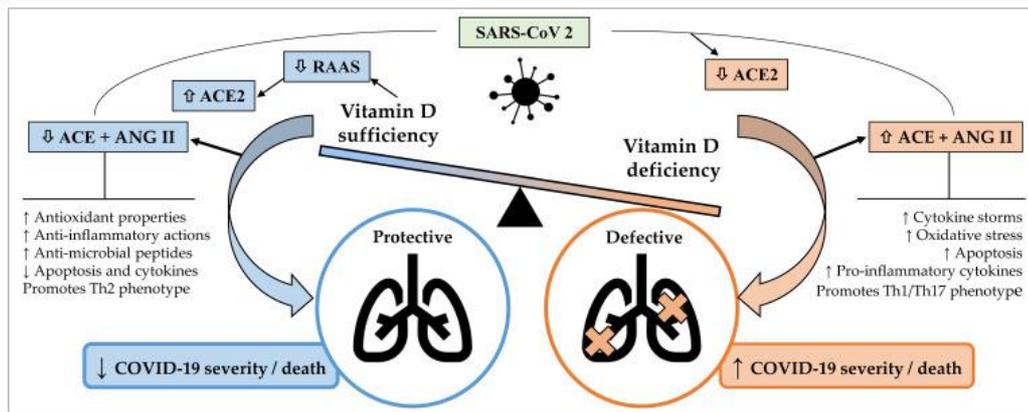
*Garis solid menunjukkan stimulasi/induksi, sedangkan garis putus-putus menunjukkan penghambatan/pemblokiran. (Margarita *et al.*, 2021)



Gambar 2.7 Interaksi vitamin D3 dengan sistem renin-angiotensin (RAS)

Sistem renin-angiotensin (RAS) merupakan pengatur penting volume darah dan resistens sistemik untuk penyesuaian tekanan darah. Keseimbangan antara angiotensin II dan angiotensin-(1,7) merupakan penting untuk berfungsinya sistem. Enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) bertanggung jawab untuk mengubah angiotensin II menjadi angiotensin-(1,7). Angiotensin II terutama memicu vasokonstriksi tetapi juga dapat menyebabkan peradangan, fibrosis, dan oksidatif

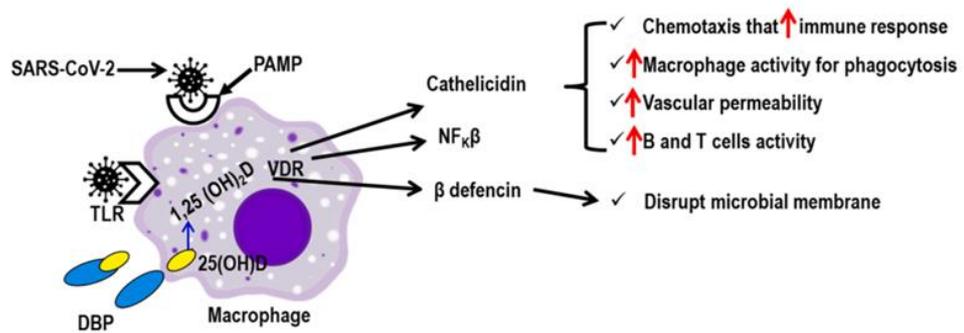
tanpa adanya pasangannya, angiotensin-(1,7). ACE2 adalah reseptor utama SARS-CoV-2, yang menurunkan aktivitasnya, menyebabkan peningkatan kadar inangiotensin II dan penurunan kadar angiotensin-(1,7). Efek ini pada akhirnya memicu “sindrom gangguan pernapasan akut” (ARDS) yang diinduksi SARS-CoV-2. Kalsitriol, metabolit aktif vitamin D3, meminimalkan efek ini dengan menghambat ekspresi renin dan dengan demikian sintesis angiotensin II dan dengan merangsang ekspresi ACE2, meningkatkan konversi angiotensin II menjadi angiotensin-(1,7). Dengan demikian, kadar vitamin D dalam darah yang tidak mencukupi menyebabkan perkembangan penyakit SARS-CoV-2 yang parah. Selain itu, telah ditunjukkan bahwa kadar angiotensin II yang tinggi menyebabkan penurunan regulasi enzim 1-alfa-hidroksilase, yang diperlukan untuk pembentukan kalsitriol, sehingga memperburuk konsekuensi dari defisiensi vitamin D. (Borsche, Glauner and Von Mendel, 2021)



Gambar 2.8 Gambaran Mekanisme Peran Vitamin D Pada COVID-19.(Ghelani, Alesi and Mousa, 2021)

2.2.4 Vitamin D dan Imunitas Bawaan

Sistem imunitas bawaan terdiri dari hambatan fisik, termasuk: kulit, mukosa, dan endotel pembuluh darah, serta sel imun spesifik, seperti makrofag, monosit, dan sel mast. Vitamin D juga telah ditemukan dapat meningkatkan respon imun bawaan melalui produksi beberapa antimikroba (seperti defensin dan cathelicidins) yang memiliki sifat anti bakteri, anti virus, dan anti jamur serta modulasi imunitas seluler. Beberapa efek vitamin D pada mekanisme modulasi respon imun bawaan terhadap infeksi mikroba termasuk SARS-CoV-2, khususnya pada makrofag seperti ditunjukkan pada gambar 2.9.



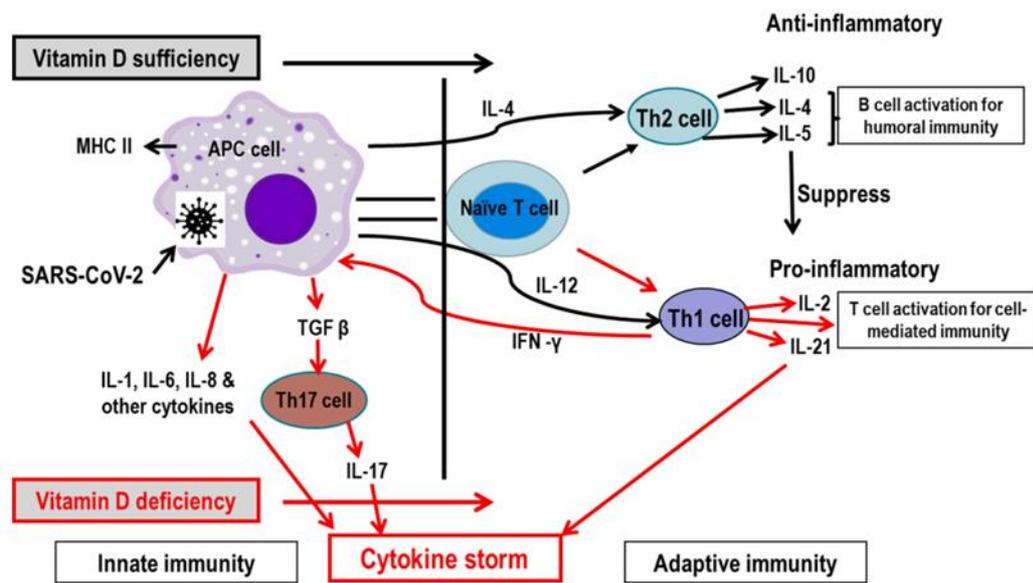
Gambar 2.9 Jalur modulasi vitamin D terhadap imunitas bawaan pada pasien dengan SARS-CoV-2 infeksi.

Infeksi SARS-CoV-2 menghasilkan aktivasi antigen-presenting sel (makrofag, monosit, dan sel) melalui reseptor seperti tol 3 (TLR3) dan/atau pola molekul terkait (PAMP). Ini memicu produksi dan aksi endogen 1,25 (OH)₂D melalui VDR, yang mengarah ke induksi antimikroba protein, seperti cathelicidins, NFKβ dan defensins. Defensin mengganggu mikroba termasuk amplop virus SARS-CoV-2. NFKβ membantu untuk menghasilkan defensin, sedangkan cathelicidins terlibat dalam (i) daya kemo berbagai sel imun untuk meningkatkan respons imun (kemotaksis), (ii) meningkatkan fagositosis makrofag, (iii) meningkatkan permeabilitas, dan akhirnya (iv) aktivasi sel B dan sel T untuk proliferasi. Selain itu, vitamin D diyakini menstabilkan sel epitel yang dapat menurunkan kemampuan, termasuk SARS-COV-2, untuk menginfeksi sel. Dalam percobaan in vitro dan in vivo pada tikus, cathelicidins manusia, LL-37, ditemukan mengurangi replikasi virus influenza. (Shah Alam *et al.*, 2021)

2.2.5 Vitamin D dan imunitas adaptif

Vitamin D dapat bermanfaat melawan infeksi COVID-19 dengan mengurangi baik respon inflamasi sistemik serta respon sitokin. Vitamin D juga merupakan modulator dari kekebalan adaptif dengan mengurangi badai sitokin yang merupakan patologi khas infeksi COVID-19 yang parah. Baik sistem imun bawaan maupun adaptif menghasilkan sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi sebagai respons terhadap virus dan infeksi bakteri, seperti yang diamati pada pasien COVID-19. Biasanya, sistem kekebalan tubuh bawaan melawan infeksi terlebih dahulu sampai sistem imun adaptif (sel T dan B) menjadi cukup aktif, biasanya 7 sampai 10 hari setelah infeksi primer. Karena mekanisme kekebalan terhadap COVID-19 saat ini tidak sepenuhnya dipahami, terdapat beberapa mekanisme vitamin D dalam

meningkatkan kekebalan terhadap infeksi virus secara lebih umum, yang mungkin juga berlaku untuk SARS-CoV-2. Secara umum, kekebalan bawaan sel, makrofag, yang pertama memfagositosis dan kemudian berkomunikasi dengan sel T naif untuk menginduksi aktivasi. Sel T naif yang diaktifkan berubah menjadi sel T helper 1 (Th1) atau Th2. Dengan kekurangan vitamin D, respon imun adaptif bergeser Th1, yang dengan demikian dapat menyebabkan hiperinflamasi/badai sitokin karena sel melepaskan sitokin inflamasi, IL-2 dan IL-21. Terlebih lagi, sel Th1 diaktifkan, maka akan mengaktifkan makrofag dengan melepaskan IFN- γ , yang mengarah pada produksi IL-6, IL-1, IL-8, dan TGF- β , yang terakhir mengaktifkan sel Th17 untuk mensekresi IL-17. IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 dan IL-21 semuanya merupakan sitokin pro-inflamasi yang penting. (Shah Alam *et al.*, 2021)

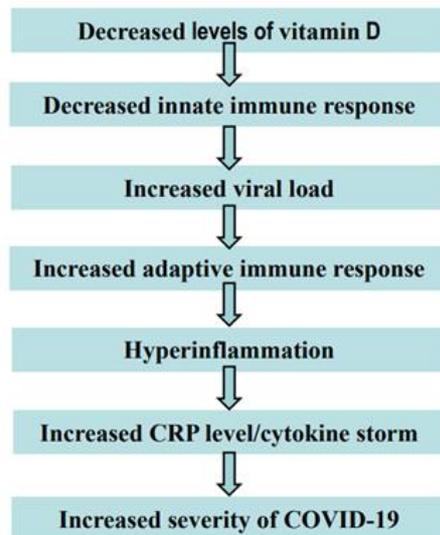


Gambar 2.10 Jalur modulasi vitamin D terhadap imunitas dalam mengurangi badai sitokin pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.

Vitamin D telah ditemukan untuk menekan respon imun adaptif dengan penurunan proliferasi sel T. Dalam eksperimental model tikus, respons imun adaptif yang diatur ke bawah yang dimediasi oleh Th1 sel diamati, serta penurunan kadar IFN- γ , IL-6, IL-2, dan TNF- α . Selain itu, penurunan regulasi respons sel Th1 sitokin, terutama IFN γ , serta stimulasi respons sel Th2, ditemukan. (Shah Alam *et al.*, 2021)

Respon imun tipe sel Th2 adalah anti-inflamasi dan berfungsi untuk mengontrol peradangan. Hal ini dipengaruhi oleh sekresi IL-4, IL-5 dan IL-10 oleh sel Th2. IL-4 dan IL-5 mengaktifkan sel B. Sebaliknya, IL-10 menekan aktivasi Th1

dan ekspresi kompleks histokompatibilitas utama II (MHC-II) dalam makrofag, yang mengurangi peradangan. IL-10 juga menghasilkan tingkat komunikasi yang lebih rendah antara makrofag dan sel T naif. Semua efek ini mencegah aktivasi berlebihan dari imunitas adaptif yaitu hiperinflamasi. Secara umum, sistem kekebalan pasien COVID-19 bergeser ke fenotipe Th2 dalam banyak kasus yang membantu dengan cepat pengendalian penyakit. Sayangnya, sekitar 15-20% kasus COVID 19 mengalami penyakit parah.(Shah Alam *et al.*, 2021)



Gambar 2.11. Representasi skematis dari kemungkinan korelasi antara vitamin D defisiensi dan keparahan COVID-19.(Shah Alam *et al.*, 2021)

Sebuah studi eksperimental baru-baru ini telah menunjukkan bahwa vitamin D dapat menginduksi produksi lebih banyak anti- sitokin inflamasi, seperti IL-10, yang diharapkan mengurangi keparahan penyakit. Namun, dengan kekurangan vitamin D, sistem kekebalan tubuh bergeser dimana Th1 dan hiperinflamasi/badai sitokin mungkin terjadi. Selanjutnya, vitamin D mengatur diferensiasi sel T dengan mengatur

sel penyaji antigen, menyebabkan berkurangnya sintesis IL-12 yang mempromosikan respon sel . Vitamin D juga memberikan efek penting pada aktivitas sistem kekebalan dengan penurunan respons sel Th17 dan diferensiasi sel T naif menjadi sel tipe Th17 yang menurunkan sekresi beberapa pro- sitokin inflamasi, termasuk IL-6, IL-17 dan IL-23. Selain itu, vitamin D menurunkan sintesis IL-12 dan secara bersamaan meningkatkan produksi IL-10 oleh sel DC. Keseluruhan, dengan demikian, hasil ini menunjukkan bahwa vitamin D menggerakkan kekebalan adaptif respon dari Th1- ke Th2-fenotipe, menurunkan diferensiasi sel T naif menjadi sel Th17 dan meningkatkan respons tipe regulasi T, yang mengarah pada penghambatan proses inflamasi. Dengan vitamin D dapat membantu dalam

pengobatan COVID-19 dengan mencegah badai sitokin dan ARDS berikutnya yang merupakan penyebab umum kematian. Meskipun sebagian besar penelitian adalah observasional, diperkirakan bahwa vitamin D dapat menekan sitokin dan produksi CRP dengan secara simultan meningkatkan sistem kekebalan tubuh bawaan, sehingga mengurangi viral load dan mengurangi aktivasi berlebihan dari sistem kekebalan adaptif, sehingga mengurangi kematian COVID-19. Jelas, uji klinis acak sangat dibutuhkan untuk memperjelas peran vitamin D dalam mengurangi infeksi COVID-19.(Shah Alam *et al.*, 2021)

2.2.6 Toksisitas vitamin D

Gejala klinis akut toksisitas vitamin D (VDT) atau keracunan vitamin D atau hipervitaminosis D yang paling sering ditemukan adalah muntah berulang, sakit perut, kebingungan, dan apatis. Masyarakat Endokrin dan Institut Kedokteran (IOM) memiliki keduanya menyatakan bahwa VDT akut sangat jarang terjadi. Meski jarang, jika tidak diidentifikasi dengan cepat, efek kesehatannya bisa serius. Serum 25 Konsentrasi (OH)D yang lebih tinggi dari 150 ng/mL (375 nmol/L) adalah ciri khas VDT dan kadarnya telah ditemukan menyebabkan hiperkalsemia. Konsumsi vitamin D jangka 20usculo setiap hari lebih dari 40.000 IU (1000 g) telah ditemukan menyebabkan hiperkalsemia pada orang sehat. Hiperkalsemia memiliki hubungan langsung dengan serum 25(OH)D tetapi tidak sampai level 1,25(OH)2D. Temuan klinis yang terkait dengan VDT terkait erat dengan konsentrasi kalsium serum dan durasi kondisi hiperkalsemia. Suplementasi jangka panjang vitamin D3 dalam dosis mulai dari 5000 hingga 50.000 IU / hari dipertimbangkan aman. Misalnya, Pietras *et al.* melaporkan bahwa sehat orang dewasa yang memakai 50.000 IU (setara dengan sekitar 3.300 IU/hari) dari vitamin D2 setiap 2 minggu sekali selama 6 tahun mempertahankan kadar vitamin D 40-60 ng/ml (100-150 nmol/l) tanpa toksisitas. Ekwaru *dkk.* Mencatat bahwa orang dewasa Kanada yang mengonsumsi 20.000 IU vitamin D3 per hari memiliki peningkatan signifikan kadar vitamin D, hingga 60 ng/mL (150 nmol/L), tanpa bukti toksisitas. Dudenkov *dkk.* Melakukan analisis berbasis populasi retrospektif dari lebih dari 20.000 pengukuran di Mayo Clinic dari tahun 2002 hingga 2011 untuk menentukan prevalensi VDT dan tidak menunjukkan toksisitas klinis akut, dengan hanya satu pasien yang menunjukkan tingkat vitamin D 364 ng/mL (910 nmol/l) dengan hiperkalsemia. Faktanya, Holick menunjukkan bahwa vitamin D mungkin salah satu vitamin larut lemak yang paling tidak beracun.(Shah Alam *et al.*, 2021)

2.3. COVID-19, Vitamin D dan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR)

2.3.1 NLR dan COVID-19

Inflamasi disebabkan salah satunya oleh karena infeksi. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, dengan demikian hal ini menyebabkan imbalance dari respon imun. Oleh karena itu, biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor yang potensial dalam prognosis dari pasien COVID-19. (A. P. Yang *et al.*, 2020)

Rasio netrofil terhadap limfosit (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio* / NLR) adalah parameter baru yang dapat dengan mudah dihitung dari hasil hitung darah lengkap dan mencerminkan inflamasi sistemik. Namun, studi klinis menunjukkan bahwa NLR tidak hanya penanda inflamasi tetapi juga prediktor 21usculoske yang signifikan untuk banyak penyakit. Peningkatan rasio 21usculoske-limfosit dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk. (Lagunas-Rangel, 2020)

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (Reactive Oxygen Species) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, nekrosis tumor, granulocyte colony stimulating factor, dan interferon-gamma factors, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4⁺ limfosit T dan meningkatkan CD8⁺ supresor limfosit T. Leukopenia ditemukan sebagai pasien COVID-19. Selain itu, penggunaan usia dan NLR direkomendasikan sebagai alat praktis untuk menilai prognosis dan mengevaluasi tingkat keparahan gejala klinis serta hasil luaran pada pasien COVID-19. (A. P. Yang *et al.*, 2020)

Pada suatu penelitian kohort retrospective yang dilakukan di Wuhan, China pada 452 pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 ditemukan bahwa sebagian

besar pasien yang terinfeksi menunjukkan 7 dan peningkatan kadar biomarker terkait infeksi. Menariknya, juga ditemukan jumlah neutrofil ujang lebih tinggi dan jumlah limfosit yang lebih rendah, yaitu terjadi peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) pada kelompok COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan dengan kelompok dengan gejala ringan. NLR, diketahui sebagai penanda infeksi dan inflamasi sistemik, telah dipelajari sebagai prediktor infeksi bakteri, termasuk pneumonia. Peningkatan NLR dalam penelitian ini, konsisten dengan temuan lain oleh Wang, *et al.* (2020) pada penelitian *single centre* retrospektif menunjukkan bahwa beberapa pasien dengan COVID-19 mengalami peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit selama fase berat. (Wang *et al.*, 2021) *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) memperhitungkan kadar neutrofil dan limfosit, dan diusulkan sebagai biomarker baru untuk peradangan sistemik. NLR yang tinggi merupakan hasil dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Respon inflamasi dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit. Respon disregulasi sel imun yang tidak teratur dan kelainan imunologis sebagai konsekuensinya dipercaya memainkan peran penting dalam tingkat keparahan penyakit yang disebabkan oleh virus. Ketika respon imun tidak teregulasi, akan menghasilkan peradangan yang berlebihan, bahkan kematian. Hal ini telah diteliti dengan hasil bahwa NLR merupakan resiko terhadap kematian pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. (A. P. Yang *et al.*, 2020a). penelitian lain juga mendapati adanya hubungan nilai NLR dengan derajat berat serangan COVID-19 pada pasien, dimana didapatkan nilai NLR yang lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 serangan berat. NLR memiliki hubungan yang signifikan dengan tingkat keparahan penyakit. NLR dua kali lebih tinggi pada pasien yang meninggal karena COVID-19 dibandingkan mereka yang sembuh. (Eslamijouybari *et al.*, 2020)

Wang, dkk. Pada penelitiannya mendapatkan bahwa nilai NLR 3,328 memiliki nilai prediktif yang baik dalam memprediksi kejadian mortalitas pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 84%. Nilai NLR juga mampu memprediksi progresivitas penyakit selama pasien dirawat inap di rumah sakit serta berhubungan dengan lama rawat di rumah sakit. (Liu *et al.*, 2020). Sejalan dengan hasil penelitian Yang, dkk. mendapatkan nilai batas optimal penggunaan NLR sebagai alat prediksi kemungkinan perubahan serangan COVID-19 ringan menjadi berat adalah dengan nilai NLR 3,3. Temuan yang juga disebutkan yaitu pasien COVID-19 usia > 49,5 tahun dengan serangan tidak berat dan nilai NLR >

3,3 harus mendapatkan observasi yang lebih ketat karena sekitar 46,1% dari kelompok pasien ini didapatkan kemudian mengalami serangan berat setelah rata-rata 6,3 hari perawatan di rumah sakit. Dalam penelitian retrospektif pada populasi terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan oleh Yang, juga menganalisa nilai *cut-off* dari NLR melalui analisis *receiver operating curve* (ROC), dimana nilai optimal batas sebesar 3,3 untuk NLR menunjukkan kemungkinan perubahan gejala klinis yang kuat untuk perubahan gejala klinik ringan menjadi berat. Hasil ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tertinggi serta *areas under the curve* (AUC) terluas. (A. P. Yang *et al.*, 2020)

Hingga saat ini, tidak ada nilai batas konsensus NLR yang ditetapkan untuk menentukan nilai NLR normal dan meningkat, terutama untuk COVID-19. Dalam menentukan nilai *cut-off* optimal NLR, ada empat studi yang menggunakan berbagai nilai NLR mulai dari 3,3 hingga 5,9 untuk memprediksi tingkat keparahan, sedangkan dua penelitian menggunakan 7,9 dan 11,8 untuk memprediksi kematian. Variasi yang luas ini menunjukkan bahwa nilai NLR absolut yang diukur dalam populasi yang berbeda hampir tidak dapat dibandingkan dan batas optimal itu nilai dapat bervariasi dari satu populasi ke populasi lainnya. Nilai NLR sebelumnya dilaporkan bervariasi menurut usia dan jenis kelamin; dengan demikian, NLR harus ditafsirkan dengan hati-hati. Beberapa penelitian juga melaporkan NLR menjadi spesifik ras, di mana nilai NLR rata-rata yang berbeda ditemukan pada populasi yang berbeda. Studi yang dalam

meta-analisis terbaru umumnya menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam usia dan jenis kelamin antar kelompok; sehingga secara teoritis dapat menjelaskan perbedaan NLR antar kelompok. Namun, analisis meta-regresi menunjukkan bahwa hubungan antara NLR dan tingkat keparahan dan kematian COVID-19 tidak tergantung pada usia, jenis kelamin, dan penyakit yang mendasarinya. Oleh karena itu, menentukan nilai batas sangat penting untuk NLR untuk digunakan dalam pengaturan klinis, memungkinkan stratifikasi risiko awal saat masuk rumah sakit. (Zeng *et al.*, 2022)

Tabel 2.3. Rekomendasi nilai cut off NLR. (Zeng *et al.*, 2022)

Referensi	Outcome	Nilai <i>cut off</i> NLR
Yang AP <i>et al</i>	Derajat keparahan penyakit	3,3
Sun S <i>et al</i>	Derajat keparahan penyakit	4,5

Song CY <i>et al</i>	Derajat keparahan penyakit	5,87
Ma Y <i>et al</i>	Derajat keparahan penyakit	4,06
Yan X <i>et al</i>	Mortalitas	11,75
Cheng B <i>et al</i>	Mortalitas	7,945

Pengukuran rasio neutrofil-limfosit diperlukan untuk mengukur stratifikasi risiko, menilai prognosis, peringatan untuk tanda awal dari gejala COVID-19 yang berat. Pengukuran rasio neutrofil-limfosit juga merupakan pemeriksaan darah yang sederhana sehingga mudah diaplikasikan dalam praktik klinis sehari-hari, hemat dalam pembiayaan, dan berguna sebagai penilaian dan pertimbangan untuk menangani pasien. (Lagunas-Rangel, 2020)

2.3.1 Hubungan Kadar Vitamin D dan NLR pada COVID-19

Dalam penelitian Mardani dkk, penurunan limfosit yang signifikan seiring dengan peningkatan jumlah NLR ditunjukkan pada pasien, sehingga menunjukkan peningkatan NLR pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan kelompok 24usculo, dengan nilai yang jauh lebih tinggi pada pasien dengan penyakitnya fatal. Status vitamin D yang rendah juga dikaitkan dengan nilai NLR yang lebih tinggi seperti pada tabel penelitian Mardani dkk, pasien positif COVID-19 memiliki kadar vitamin D rata-rata 18,5.(Mardani *et al.*, 2020)

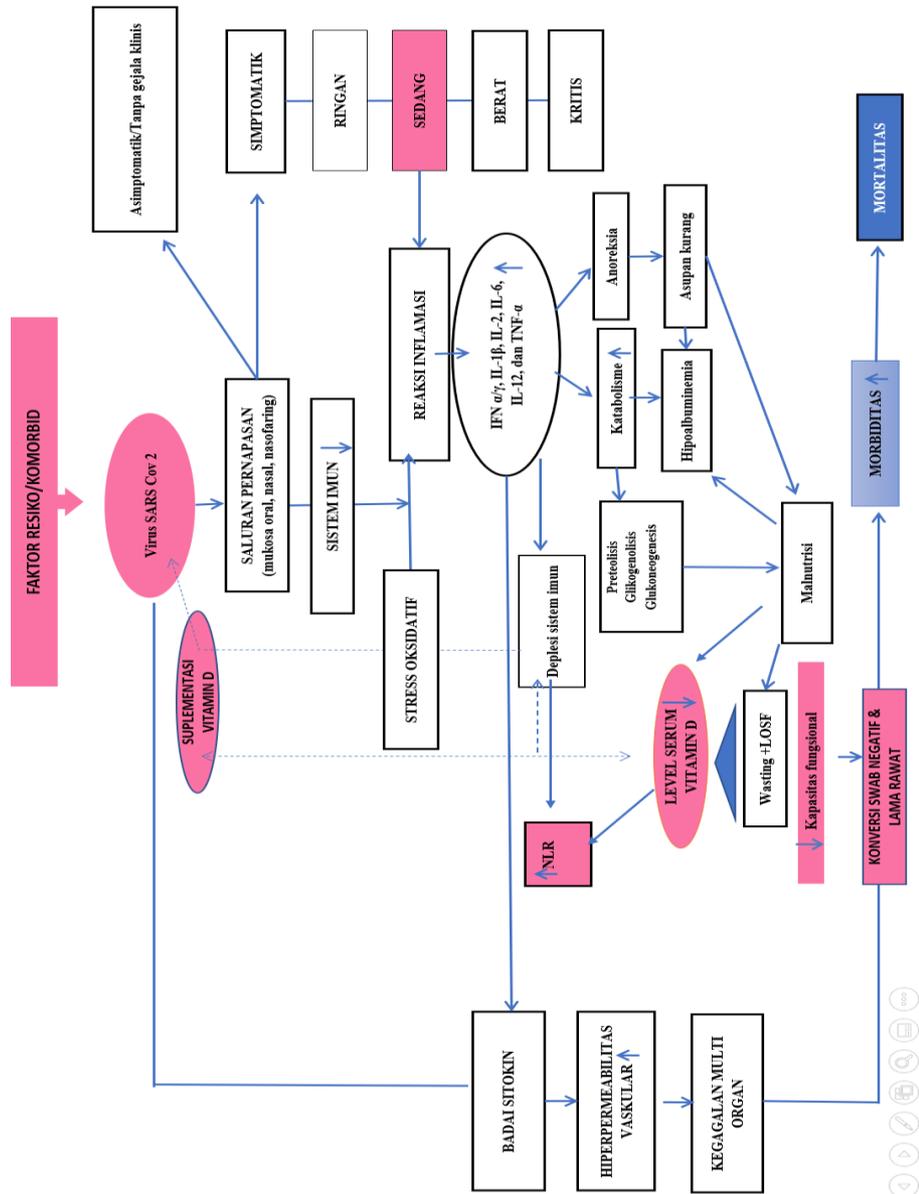
Pada penelitian retrospektif dengan 46 pasien, didapatkan hasil bahwa vitamin D >20 memiliki korelasi kuat antara vitamin D dan NLR, dan korelasi moderat antara vitamin D dan CRP. Pasien dengan Vitamin D <20 juga memiliki korelasi positif antara Vitamin D dan CRP dan NLR. Artinya, pada pasien dengan kadar Vitamin D rendah, infeksi diperkirakan akan lebih parah dan tercermin dalam bentuk NLR dan CRP yang tinggi, tetapi yang terjadi sebaliknya, dan NLR dan CRP juga turun. Pada penelitian dengan sampel pasien kasus COVID-19 di yang dirawat di ICU menunjukkan bahwa pasien yang terinfeksi COVID19 memiliki serum 25-hidroksi vitamin D yang lebih rendah dan meningkatkan peradangan sistemik dinilai dengan nilai NLR.(Pimentel, Dela Vega and Pichard, 2021)

Meningkatkan konsentrasi 25(OH)D3 total dan bebas dapat mengakibatkan masuknya cepat ke dalam target imun bawaan dan adaptif sel, menghasilkan produksi 1,25(OH)2D, yang berinteraksi dengan reseptor vitamin D untuk memodulasi fungsi kekebalan. Oleh karena itu, penggunaan dosis tinggi 25(OH)D3

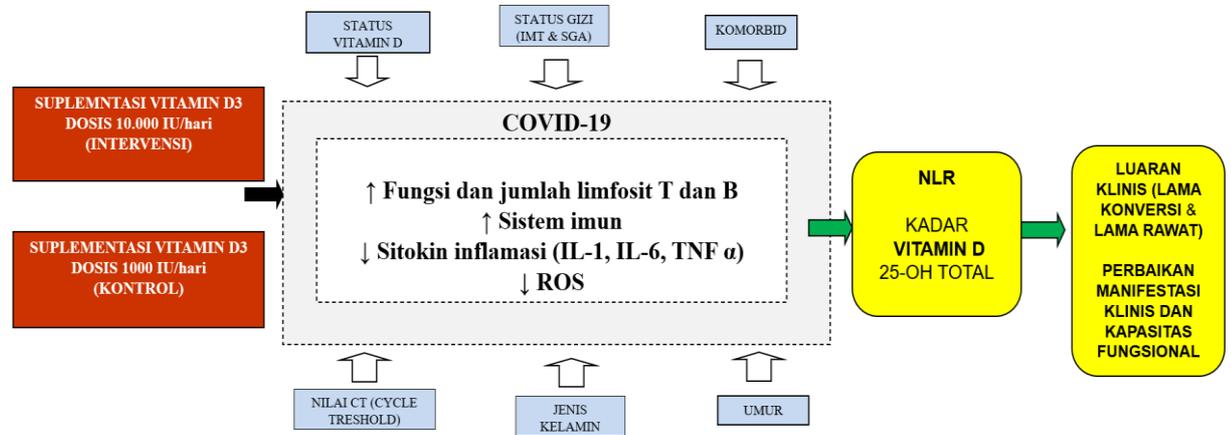
pada saat di rumah sakit dapat membantu dalam pengobatan COVID-19 dengan mencegah badai sitokin dan sindrom gangguan pernapasan akut berikutnya, yang umumnya merupakan penyebab kematian. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menerima suplementasi vitamin D3 oral menunjukkan NLR yang lebih rendah secara statistik. Studi observasional pada pasien dengan COVID-19 mengungkapkan bahwa sebagian besar pasien yang terinfeksi memiliki leukosit yang lebih tinggi dan jumlah limfosit yang lebih rendah. NLR juga dianggap sebagai penanda inflamasi dan faktor prognostik peradangan sistemik yang meningkat pada pasien dengan COVID-19 dengan konsekuensi klinis yang parah. Pada penelitian didapatkan mereka yang meninggal memiliki NLR yang 4 kali lebih tinggi dari NLR pasien yang membaik dan pulang dari perawatan rumah sakit. Berdasarkan temuan ini, intervensi 25(OH)D3 secara signifikan terkait dengan penurunan NLR pada pasien rawat inap dengan COVID-19 dibandingkan dengan pasien rawat inap yang menerima plasebo. Meskipun penurunan NLR yang bersirkulasi dikaitkan dengan peningkatan hasil klinis, belum dapat disimpulkan bahwa penurunan NLR semata-mata efek dari pemberian suplementasi vitamin D3 dan, peningkatan konsentrasi 25(OH)D3 bertanggung jawab atas perubahan hasil klinis. (Maghbooli *et al.*, 2021)

BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

	Variabel Bebas		Hubungan Variabel Bebas
	Variabel Tergantung		Hubungan Variabel Tergantung
	Variabel Antara		Hubungan Variabel Antara
	Variabel Kendali		Hubungan Variabel Kendali