

KARYA AKHIR

**Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D
terhadap Luaran Klinis, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan
D-Dimer Pasien COVID-19 Derajat Sedang**

*Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcome, Platelet-
to-Lymphocyte Ratio (PLR) and D-Dimer in Moderate COVID-19
Patients: A Randomized Clinical Trial*



**dr. Zahratul Fajri
C175182003**

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

**Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D
terhadap Luaran Klinis, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan
D-Dimer Pasien COVID-19 Derajat Sedang**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk mencapai Gelas Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

ZAHRATUL FAJRI

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

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap
Luaran Klinis, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan D-Dimer Pasien
COVID-19 Derajat Sedang**

Disusun dan diajukan oleh:


Zahratul Fajri
Nomor Pokok: C175182003

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 17 Maret 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II


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

NIP. 196805301996032001


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


NIP. 195610201985032001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


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

NIP. 195610201985032001


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

NIP. 196805301996032001

**HALAMAN PENGESAHAN
KARYA AKHIR**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin**

**Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D
terhadap Luaran Klinis, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan
D-Dimer. Pasien COVID-19 Derajat Sedang**

Disetujui untuk diseminarkan:

Nama : dr. Zahratul Fajri
Nomor Pokok : C175182003
Hari/tanggal : *Selasa 11 April* 2022
Tempat : Ruang pertemuan Gizi Klinik Lt 5 RSP UNHAS

Pembimbing I



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

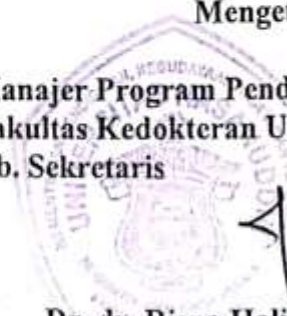

Pembimbing II



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

Mengetahui,

**Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas,
Ub. Sekretaris**



**Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI
NIP 197505172008122002**

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Zahratul Fajri

Nomor Induk Mahasiswa : C175182003

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, 11 April 2022

Yang menyatakan,



dr. Zahratul Fajri

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrohim

Assalamualaikum Warohmatullahi Wa barokatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan, yang merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

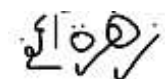
Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Ketua Komisi Penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui motivasi, bimbingan, dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus Sekretaris Komisi Penasehat, dan Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, dan nasihat selama masa pendidikan serta dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai dosen penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K) sebagai dosen penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
5. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai pembimbing statistik dan dosen penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasihat, dan motivasi selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
6. dr. Aminuddin, M.Nut&Diet, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua motivasi, masukan dan bimbingan selama proses pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

7. Seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua bimbingan dan nasihatnya kepada penulis selama pendidikan.
8. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa pendidikan.
9. Seluruh pegawai Perawatan Isolasi COVID-19 RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo atas segala bantuan dan dukungannya selama proses penelitian.
10. Orang tua tercinta, Dr. Ir. Muhammad Zardan Araby, MBA, MT. dan Dra. Zuraini Mahyiddin, M.Pd, serta kakanda tersayang Zya Dyena Meutia, ST, MT., dan dr. Fitra Rizia, Sp.OG, adinda tersayang Zaira Munanda, ST, MT., Mgr. Inz, Zikrina Melinda, ST, Zaudatul Ulya, ST, dan Muhammad Zyaad Nasywan untuk limpahan kasih sayang, kesabaran, saling mendukung dan bertukar pikiran, kehangatan, dan khususnya doa yang tidak pernah putus untuk penulis selama masa pendidikan.
11. Mertua tercinta, Alm. Prof. Dr. Muhammad Nasir Budiman, MA dan Dra. Nur Asiah untuk doa, dukungan, dan pengertian selama penulis menjalani pendidikan.
12. Suami tercinta, dr. Rais Al'Abqary (Residen Ilmu Bedah Saraf FK UNHAS) dan ananda tersayang Muhammad Zaheed Al'Abqary untuk semua doa, kasih sayang, dan pengertian yang tidak pernah habis yang selalu menjadi motivasi terkuat untuk berjuang bersama-sama menjalani masa pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
13. Sahabat tercinta, Almh. dr. Melda Surya Dian Nengsih (Residen Ilmu Bedah Ortopedi dan Traumatologi FK UNHAS) untuk semua kenangan kebersamaan, dukungan, dan doa untuk saling menguatkan selama masa pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Aceh dan Universitas Hasanuddin Makassar.
14. Senior tercinta, dr. Amirah, MARS dan dr. Sisca Agustia Olli sebagai rekan peneliti atas kebersamaan, dukungan, kerjasama, bantuan, dan doa yang membersamai selama menjalani penelitian dan pendidikan serta telah menjadi keluarga di Kota Makassar.

Penulis juga memohon maaf sebesar-besarnya jika selama pendidikan dan proses penyelesaian karya akhir ini ada hal-hal yang tidak berkenan, baik melalui kata, sikap dan perbuatan. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai dan melindungi langkah kita. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin.

Penulis,



Zahratul Fajri

Uji Klinis Randomisasi Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Luaran Klinis, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan D-Dimer Pasien COVID-19 Derajat Sedang

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) masih menjadi pandemi di seluruh dunia, disebabkan oleh *coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dan menimbulkan gejala pada saluran pernapasan yang berat. Suplementasi vitamin D sebagai imunomodulator telah diidentifikasi sebagai strategi potensial untuk mencegah dan mengobati COVID-19.

Tujuan: Menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap kadar 25(OH)D, luaran klinis (lama konversi, lama rawat, dan manifestasi klinis), nilai CT (*Cycle Threshold*), marker inflamasi *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan marker koagulasi D-Dimer pada pasien COVID-19 derajat sedang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia.

Metode: Desain penelitian ini adalah *single-blind randomized clinical trial* dengan teknik *simple random sampling* antara 1 April - 30 September 2021 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat sedang yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu berusia >18 tahun dan memiliki status vitamin D insufisiensi (21-29 ng/dL) dan defisiensi (≤ 20 ng/dL). 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 yang merupakan luaran klinis primer. Lama rawat, perbaikan manifestasi klinis, nilai CT, kadar PLR dan D-Dimer juga dikaitkan dengan kadar 25(OH)D dan disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, status gizi berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) dan *Subjective Global Assessment* (SGA), kapasitas fungsional melalui *Handgrip Strength* (HGS) menggunakan *dynamometer*, penyakit komorbid, dan pemberian antikoagulan.

Hasil: Hubungan yang signifikan ditemukan pada 60 sampel pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat sedang dengan status vitamin D defisiensi (61,7%) dan insufisiensi (38,3%) pre-intervensi, dan suplementasi vitamin D3 10.000 IU selama 2 minggu dapat meningkatkan kadar 25(OH)D hingga mencapai status sufisiensi (16,7%). 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. Status vitamin D rendah pre-intervensi memiliki korelasi lemah terhadap nilai CT ($29,65 \pm 5,62$ vs $30,87 \pm 5,16$; $P=0,4$) melalui uji spearman dan tidak bermakna ($r = 0,142$, $P = 0,281$). Peningkatan HGS juga ditemukan signifikan pada kedua kelompok ($6,61 \pm 3,01$ vs. $4,04 \pm 4,44$; $P = 0,011$). Analisis terhadap Δ kadar PLR melalui uji t independen ($-50,36 \pm 77,32$ vs $-25,02 \pm 112,32$; $P=0,313$) dan Δ kadar D-Dimer ($-1,85 \pm 2,73$ vs $-1,30 \pm 1,98$; $P = 0,228$) melalui uji Mann Whitney tidak signifikan, dan hanya uji korelasi antara kadar 25(OH)D dan PLR yang menunjukkan signifikansi ($r=0,368$; $P=0,045$).

Kesimpulan: Suplementasi vitamin D3 10.000 IU memiliki pengaruh yang signifikan terhadap lama rawat, lama konversi, kapasitas fungsional, dan PLR pada pasien COVID-19 derajat sedang, namun tidak berkorelasi terhadap D-Dimer.

Kata Kunci: COVID-19, Vitamin D, *Luaran Klinis*, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan D-Dimer.

Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcome, Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and D-Dimer in Moderate COVID-19 Patients: A Randomized Clinical Trial

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is still a worldwide pandemic, caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and causes severe respiratory symptoms. Vitamin D supplementation as an immunomodulator has been identified as a potential strategy to prevent and treat COVID-19.

Aims: Analyzing the effect of vitamin D3 supplementation on 25(OH)D levels, clinical outcomes (conversion duration as a primary, length of stay, and clinical manifestations), as well as its correlation to CT (Cycle Threshold) values, Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as inflammation marker and D-Dimer as coagulation marker in moderate 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 between 1 April – 30 September 2021 in patients with confirmed COVID-19 moderate cases that met the inclusion criteria, i.e. >18 years old, vitamin D insufficiency (21-29 ng/dL) and deficiency (<20 ng/dL) status. Determination each of intervention and control groups are 30 samples, using the difference between the two means formula, the effect size obtained was 0.775, 95% Confidence Interval (CI), vitamin D3 supplementation of 10,000 IU and 1000 IU were taken daily for 2 weeks. Levels of 25(OH)D were analyzed for conversion duration, length of stay, and were correlated to PLR and D-Dimer, handgrip strength (HGS) as functional capacity measurement, after adjusted to age, sex, nutritional status based on body mass index (BMI) and *Subjective Global Assessment* (SGA) tool, comorbidities, and anti-coagulant administration.

Results: A significant relationship was found in 60 samples of moderately confirmed COVID-19 patients with vitamin D deficiency (61.7%) and insufficiency (38.3%) status in pre-intervention, and 10,000 IU of vitamin D3 supplementation could increase 25(OH)D levels within 2 weeks to reach sufficiency status (16,7%). 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. Levels of 25(OH)D had a weak correlation with CT values through the Spearman test and it was not significant ($r = 0.142$, $P = 0.281$). We analyzed changes in PLR levels through independent t-test (-50.36 ± 77.32 vs -25.02 ± 112.32 ; $P = 0.313$) and levels of D-Dimer ($-1,85 \pm 2,73$ vs $-1,30 \pm 1,98$; $P = 0,228$) through the Mann Whitney test on both groups that showed were not significant, and only correlation tests between levels of 25(OH)D and PLR showed significance ($r = 0,368$; $P = 0,045$).

Conclusion: Supplementation of vitamin D3 10,000 IU had a significant effect on length of conversion, length of stay, functional capacity, and PLR level in moderate COVID-19 patients, but it did not correlate with D-Dimer.

Keywords: COVID-19, Vitamin D, Outcome, Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and D-Dimer.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	v
PRAKATA.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. COVID-19.....	6
2.1.1. Virologi.....	6
2.1.2. Epidemiologi	7
2.1.3. Manifestasi Klinis.....	9
2.1.4. Diagnosis	11
2.1.5. Tatalaksana	13
2.1.6. Vaksinasi	14
2.2. Vitamin D.....	15
2.2.1. Fungsi Vitamin D	16
2.2.2. Metabolisme Vitamin D	17
2.2.3. Defisiensi Vitamin D	18
2.2.4. Dosis Vitamin D	20
2.2.5. Toksisitas	21
2.2.6. Makanan Sumber Vitamin D	22
2.2.7. Vitamin D dan Sistem Imun	24
2.3. Paparan Sinar Matahari	26

2.3.1. Letak Geografis	26
2.3.2. Warna Kulit dan Lama Paparan Matahari	28
2.4. Pengaruh Vitamin D pada COVID-19	28
2.4.1. Vitamin D dan Sistem Renin Angiotensin.....	30
2.4.2. Vitamin D pada COVID-19 dengan Penyakit Komorbid	31
2.4.3. Vitamin D dan <i>D-Dimer</i>	32
2.4.4. Vitamin D dan <i>Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR)</i>	35
BAB III KERANGKA PENELITIAN	38
3.1 Kerangka Teori.....	38
3.2 Kerangka Konsep	39
BAB IV METODE PENELITIAN.....	40
4.1. Rancangan Penelitian	40
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	40
4.3. Populasi dan Sampel	40
4.3.3. Perkiraan besar sampel	41
4.4. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	41
4.5. Definisi Operasional.....	42
4.6. Kriteria Objektif	45
4.7. Alur dan Prosedur Penelitian.....	46
4.8. Pengumpulan dan Analisa Data	47
4.9. Izin dan Etika Penelitian	47
4.10. Rencana Kegiatan.....	48
BAB V HASIL PENELITIAN.....	49
5.1. Gambaran Umum Sampel Penelitian	49
5.2. Karakteristik Subyek Penelitian	50
5.3. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap nilai <i>Cycle Threshold (CT)</i> dan Kadar 25(OH)D	52
5.4. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Lama Konversi dan Lama Rawat.....	54
5.5. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Perbaikan Manifestasi Klinis Pasien COVID-19 Derajat Sedang.....	54
5.6. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kapasitas Fungsional (<i>Handgrip Strength</i>).....	55
5.7. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap PLR dan D-Dimer.....	56
BAB VI PEMBAHASAN	59
6.1. Gambaran Pasien COVID-19.....	59
6.1.1. Jenis Kelamin dan Usia	59
6.1.2. Status Gizi berdasarkan SGA dan IMT	60
6.1.3. Komorbiditas Pasien COVID-19.....	61
6.2. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kadar 25(OH)D, nilai CT, dan Perbaikan Luaran Klinis Pasien COVID-19	62

6.2.1. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kadar 25(OH)D dan Nilai CT pasien COVID-19.....	62
6.2.2. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Lama Konversi	63
6.2.3. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Lama Rawat	64
6.2.4. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Manifestasi Klinis	65
6.3. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Kapasitas Fungsional	66
6.4. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap <i>Platelet-to-Lymphocyte Ratio</i>	67
6.5. Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap D-Dimer.....	67
6.6. Kekuatan dan Keterbatasan Penelitian	68
BAB VII PENUTUP	69
7.1 Ringkasan Hasil Penelitian.....	69
7.2 Kesimpulan	70
7.3. Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN.....	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur SARS-CoV2.....	6
Gambar 2. 2 Replikasi SARS-CoV2.....	7
Gambar 2. 3 Algoritma penanganan pasien COVID-19	14
Gambar 2. 4 Metabolisme Vitamin D	18
Gambar 2. 5 Efek vitamin D terhadap respon imun alamiah.....	24
Gambar 2. 6 Efek vitamin D terhadap respon imun adaptif	25
Gambar 2. 7 Vitamin D sebagai imunomodulator pada COVID-19.....	29
Gambar 2. 8 Sistem Renin Angiotensin (RAS)	30
Gambar 2. 9 Vitamin D dan Sistem Renin Angiotensin (RAS).....	31
Gambar 2. 10 Algoritme tatalaksana koagulopati yang disebabkan COVID-19 berdasarkan penanda laboratorium (Thachil et al., 2020)	33
Gambar 2. 11 Hubungan COVID-19 dan Defisiensi Vitamin D Berefek terhadap Kejadian Tromboemboli.....	35
Gambar 2. 12 Gambaran Aktivitas dan Fungsi Platelet terhadap SARS-Cov-2...	37
Gambar 5. 1 Alur pengambilan sampel penelitian	49

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Pilihan terapi dan rencana pemeriksaan untuk pasien terkonfirmasi... 13	13
Tabel 2. 2 Jenis-jenis vaksin COVID-19 yang tersedia di dunia..... 15	15
Tabel 5. 1 Karakteristik Sampel Penelitian51	51
Tabel 5.2 Gambaran Nilai CT Pre-Intervensi pada Kelompok 10.000 IU dan 1000 IU..... 52	52
Tabel 5. 3 Hubungan Kadar 25(OH)D Pre-Intervensi terhadap Nilai CT 52	52
Tabel 5. 4 Gambaran Perubahan Kadar 25(OH)D pada Kelompok 10.000 IU dan 1000 IU 53	53
Tabel 5. 5 Gambaran Lama Konversi dan Lama Rawat pada Kelompok 10.000 IU dan 1000 IU 53	53
Tabel 5. 6 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Lama Konversi dan Lama Rawat 53	53
Tabel 5. 7 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Perbaikan Manifestasi Klinis Pasien COVID-19..... 55	55
Tabel 5. 8 Gambaran Perbaikan Handgrip Strength pada Kelompok Suplementasi 10.000 IU dan 1000 IU 56	56
Tabel 5. 9 Perbaikan Kapasitas Fungsional Pre-Post Intervensi..... 56	56
Tabel 5. 10 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap Handgrip Strength 56	56
Tabel 5. 11 Gambaran Kadar PLR dan D-Dimer pada Kedua Kelompok..... 57	57
Tabel 5. 12 Perubahan Kadar PLR dan D-Dimer Pre-Post Intervensi..... 57	57
Tabel 5. 13 Hubungan Suplementasi Vitamin D terhadap PLR dan D-Dimer 57	57
Tabel 5. 14 Hubungan Kadar 25(OH)D terhadap PLR dan D-Dimer Pre-Intervensi 57	57
Tabel 5. 15 Efek Pemberian Antikoagulan pada Kadar D-Dimer Pre-Post Intervensi 58	58
Tabel 5. 16 Hubungan PLR dan Kadar D-Dimer Pre-Post Intervensi terhadap Lama Konversi dan Lama Rawat 58	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. 1 Surat Persetujuan Komite Etik UNHAS.....	79
Lampiran 1. 2 Surat Persetujuan Penelitian RSUP Dr. Wahidin Soedirohusodo..	80
Lampiran 1. 3 Surat <i>Informed Consent</i> Subyek Penelitian	82
Lampiran 1. 4 Registrasi <i>Clinical Trial</i>	85

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
AKI	Acute Kidney Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARV	Antiretro Viral
CAP	Community Acquired Pneumonia
CI	Confidence Interval
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-Reactive Protein
CT	Cycle Threshold
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DM	Diabetes Mellitus
DVT	Deep Vein Thrombosis
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
GALT	Gut-Associated Lymphoid Tissue
HFNC	High Flow Nasal Canul
HGS	Hand Grip Strength
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hs-CRP	High Sensitive-C-Reactive Protein
IBD	Irritable Bowel Syndrome
IC	Indirect Calorimetry
ICU	Intensive Care Unit
IL	Interleukin
IMT	Indeks Massa Tubuh
IOM	Institute of Medicine
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ISPA	Infeksi Saluran Pernapasan Akut

LDH	Laktat Dehidrogenase
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MSCT	Multislice Computed Tomography
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
ng/ml	nanogram/mililiter
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NCP	Novel Coronavirus Pneumonia
ODP	Orang Dalam Pemantauan
ONS	Oral Nutritional Supplement
PDGKI	Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia
PDP	Pasien Dalam Pemantauan
PDPI	Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PE	Pulmonary Embolism
PGK	Penyakit Ginjal Kronik
PLR	Platelet-to-Lymphocyte Ratio
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronik
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
RAS	Renin Angiotensin System
RDI	Recommended Dietary Intake
RDT-Ag	Rapid Diagnostic Test Antigen
ROS	Reactive Oxygen Species
RNA	Ribonucleic Acid
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
RSP	Rumah Sakit Pendidikan
RSWS	Rumah Sakit Dr. Wahidin Soedirohusodo
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain reaction
SAFA	Saturated Fatty Acid
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
SGA	Subjective Global Assessment

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sVCAM	soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1
Th	T helper
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
UVB	UltraViolet B
VDBP	Vitamin D Binding Protein
VDR	Vitamin D Receptor
WHO	World Health Organization

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19), masih menjadi pandemi di seluruh dunia, disebabkan oleh *coronavirus* 2 (SARS-CoV-2) dan sebagian besar direpresentasikan berupa pneumonia interstisial bilateral. Faktanya, virus masuk ke dalam saluran pernapasan melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme* 2 (ACE-2) pada pneumosit tipe II dan memberikan gejala-gejala seperti demam, dispnea, batuk, dan beberapa manifestasi gastrointestinal yang jarang (<5%). (P. Zhou *et al.*, 2020) Beberapa penelitian telah mendokumentasikan prognosis negatif dan kerentanan yang lebih tinggi terhadap virus di antara orang tua dan mereka dengan komorbiditas, meskipun presentasi COVID-19 didominasi oleh gejala ringan dan asimtomatik pada kelompok usia <14 tahun. Kerusakan paru yang lebih agresif, merupakan predisposisi perkembangan komplikasi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan kematian. (Sheng, 2020)

Data WHO terbaru pada tanggal 8 April 2022, COVID-19 telah menyebabkan 6,170,283 kematian di seluruh dunia, dengan total kasus konfirmasi positif 494,587,638 jiwa, dan per 4 April 2022, 11,250,782,214 dosis vaksin telah diberikan. Sejak 3 Januari 2020 hingga 8 April 2022, Indonesia mencatat kasus terkonfirmasi positif mencapai 6.030.168, dengan 155.556 kasus kematian, dan total vaksin 381.357.749 dosis. (WHO, 2022) Kasus COVID-19 terkonfirmasi yang tercatat di Provinsi Sulawesi Selatan, per tanggal 9 April 2022 menyentuh angka 140,900 kasus, dengan 2404 kasus kematian. (www.covid19.sulselprov.go.id)

Pemberian vitamin D telah diidentifikasi sebagai strategi potensial untuk mencegah dan mengobati COVID-19. Semakin banyak penelitian menunjukkan kadar 25(OH)D berkorelasi terbalik terhadap tingkat keparahan penyakit. Salah satu faktor yang dapat memengaruhi luaran klinis pasien COVID-19 adalah status vitamin D yang relatif rendah pada populasi. (Mitchell, 2020) Penelitian yang dilakukan di Indonesia sebelum pandemi COVID-19 pada 504 wanita usia subur berusia 18-40 tahun menemukan rata-rata konsentrasi serum 25(OH)D adalah 19,2 ng/mL dengan prevalensi defisiensi vitamin D sebesar 63%. (Keumala Sari, 2014)

Status defisiensi vitamin D ditemukan di antara 780 pasien COVID-19 di Indonesia, dan memiliki peningkatan 10 kali lipat berisiko kematian setelah dikontrol terhadap usia, jenis kelamin, dan status komorbiditas, dan ketika dibandingkan dengan sufisiensi. (Manson and Bassuk, 2020)

Vitamin D memiliki pengaruh terhadap COVID-19 melalui beberapa mekanisme, salah satunya melalui induksi cathelicidin dan defensin yang mampu menurunkan laju replikasi virus dan menurunkan konsentrasi sitokin proinflamasi. Salah satu penanda inflamasi pada COVID-19 yang digunakan sebagai prediktor prognosis adalah perubahan dinamis jumlah trombosit dan limfopenia sehingga ditemukan bahwa nilai *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR) lebih tinggi pada lama konversi dan lama rawat di rumah sakit yang memanjang dan perubahan PLR lebih banyak menonjol pada pasien kritis, disebabkan oleh badai sitokin yang memicu peradangan yang mengakibatkan stimulasi dan pelepasan trombosit. PLR yang lebih tinggi terlihat pada pasien derajat berat ($436,5 \pm 329,2$) dibandingkan dengan pasien ringan-sedang ($176,7 \pm 84,2$; $p < 0,001$). (Altaş and Tosun, 2018)

Sejumlah penelitian telah menemukan kejadian koagulopati pada pasien COVID-19, baik dalam bentuk trombosis arteri maupun vena. Laporan oleh Kollias *et al* mengungkapkan bahwa terdapat kelainan parameter koagulasi seperti D-Dimer dan prognosis buruk pada 183 pasien pneumonia COVID-19. Konsentrasi fibrinogen dan aktivitas antitrombin tampaknya berkurang seiring perjalanan penyakit. (Kollias *et al.*, 2020) PLR dan D-Dimer telah dievaluasi sebagai penanda inflamasi dan koagulasi untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19. (Ikewaki *et al.*, 2020)

Beberapa penelitian menunjukkan peranan vitamin D dalam menghambat proses trombosis vaskuler pada sel endotel dan menurunkan hiperinflamasi. Uji klinis randomisasi yang dilakukan di Brasil, suplementasi vitamin D3 (kolekalsiferol) dosis tunggal oral 200.000 IU pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat menunjukkan lama rawat yang tidak signifikan terhadap kelompok plasebo ($P = 0,62$), namun signifikan terhadap perubahan dari kadar 25(OH)D ($P < 0,001$) (Murai *et al.*, 2021) Sedangkan penelitian di India, suplementasi vitamin D3 (kolekalsiferol) harian sebesar 60.000 IU membantu mencapai kadar 25(OH)D

>50 ng/ml pada 75% pasien COVID-19 pada hari ke-14 dan RNA SARS-CoV-2 negatif sebelum hari ke-21 dan dianggap bermakna dalam *clearance* SARS-CoV-2 ($p < 0,001$), namun tidak signifikan terhadap kadar D-Dimer ($P = 0,241$). (Rastogi *et al.*, 2020) Penelitian serupa yang dilakukan di Saudi Arabia dengan dosis yang lebih rendah, yaitu vitamin D3 5000 IU vs 1000 IU diberikan selama 2 minggu pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang menunjukkan lama konversi yang lebih singkat ($6,2 \pm 0,8$ vs. $9,1 \pm 0,8$; $P = 0,039$) dan pengaruh yang signifikan terhadap kadar D-Dimer ($P = 0,02$) namun tidak signifikan terhadap kadar 25(OH)D pre-post intervensi ($P = 0,67$). (Sabico *et al.*, 2021) Belum ada hasil penelitian uji klinis randomisasi dosis vitamin D tertentu terhadap luaran klinis, penanda inflamasi dan koagulasi pasien COVID-19 di Indonesia, namun hasil penelitian *cross-sectional* di Manado, Sulawesi Utara, menunjukkan hubungan yang bermakna antara kadar vitamin D dengan gejala klinis pasien COVID-19 sedang dan berat ($p < 0,05$). (Berhandus, Ongkowitz and Pandelaki, 2021)

Salah satu tantangan dalam menghentikan pandemi adalah tidak adanya bukti yang menunjukkan efektivitas intervensi farmakologi untuk mencegah COVID-19, selain dari upaya vaksinasi. (Meltzer *et al.*, 2020) Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suplementasi vitamin D3 dengan dosis 10.000 IU vs 1000 IU terhadap luaran klinis primer yaitu lama konversi, dan sekunder yaitu lama rawat dan perbaikan manifestasi klinis, serta menganalisis korelasi kadar 25(OH)D terhadap PLR dan D-Dimer pada pasien COVID-19 derajat sedang.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat pengaruh suplementasi vitamin D3 10.000 IU terhadap luaran klinis, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan kadar serum D-Dimer 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, penanda inflamasi dan koagulasi 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) yang defisiensi dan insufisiensi vitamin D.
2. Untuk membandingkan pengaruh suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU terhadap kadar 25(OH)D dan menilai korelasinya terhadap nilai *Cycle Threshold* (CT) pasien COVID-19 derajat sedang.
3. Untuk membandingkan dan menilai lama konversi dan lama rawat pasien COVID-19 derajat sedang yang mendapat suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU.
4. Untuk menilai perbaikan manifestasi klinis pasien COVID-19 derajat sedang yang mendapat suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU.
5. Untuk menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D terhadap perubahan kadar 25(OH)D dan kapasitas fungsional berdasarkan pengukuran *handgrip strength* pasien COVID-19 derajat sedang.
6. Untuk menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU terhadap perubahan kadar 25(OH)D dan *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR) pada pasien COVID-19 derajat sedang.
7. Untuk menganalisis pengaruh suplementasi vitamin D3 10.000 IU dan 1000 IU terhadap perubahan kadar 25(OH)D dan kadar serum D-Dimer 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 (lama konversi, lama rawat, dan manifestasi klinis) serta analisis korelasi kadar 25(OH)D terhadap *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR) dan kadar serum D-Dimer pada pasien

COVID-19 di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini menunjukkan dosis vitamin D3 yang tepat untuk terapeutik dalam peningkatan status vitamin D dan perbaikan luaran klinis, khususnya pada pasien COVID-19 derajat sedang. Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi yang akurat untuk penelitian lebih lanjut mengenai peranan vitamin D pada COVID-19 di Indonesia.

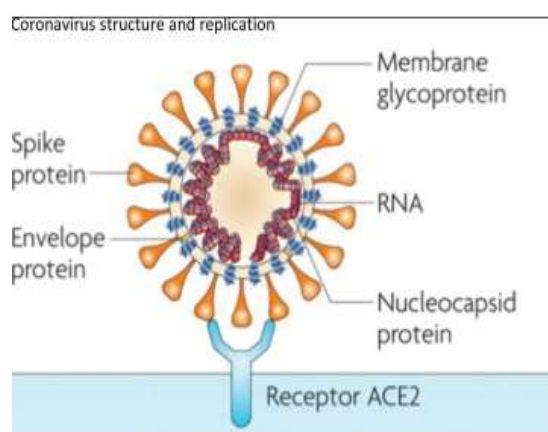
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Virologi

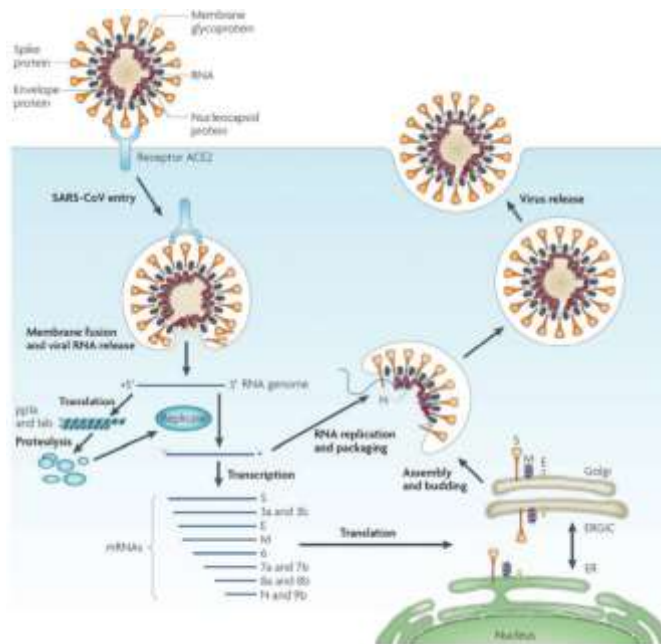
Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). (De Wit *et al.*, 2016)

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2. (Zhu *et al.*, 2020) Sekuens SARSCoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia. (P. Zhou *et al.*, 2020)



Gambar 2. 1 Struktur SARS-CoV2

(Suvarna and Mohan, 2020)



Gambar 2. 2 Replikasi SARS-CoV2
(Suvarna and Mohan, 2020)

2.1.2. Epidemiologi

Dalam 20 tahun terakhir, beberapa penyakit virus menyebabkan epidemi seperti severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) pada tahun 2002-2003, influenza H1N1 pada tahun 2009 dan Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) yang pertama kali teridentifikasi di Saudi Arabia pada tahun 2012. Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Dalam 3 hari, pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dan terus bertambah hingga saat ini berjumlah jutaan kasus. Pada awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar seafood atau live market di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi coronavirus, jenis betacoronavirus tipe baru, diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). Pada tanggal 11 Februari 2020, World Health Organization memberi nama virus baru tersebut SARS-CoV-2 dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Virus corona ini menjadi patogen penyebab utama outbreak penyakit pernapasan. Virus ini adalah

virus RNA rantai tunggal (single-stranded RNA) yang dapat diisolasi dari beberapa jenis hewan, terakhir disinyalir virus ini berasal dari kelelawar kemudian berpindah ke manusia. Pada mulanya transmisi virus ini belum dapat ditentukan apakah dapat melalui antara manusia-manusia. Jumlah kasus terus bertambah seiring dengan waktu. Akhirnya dikonfirmasi bahwa transmisi pneumonia ini dapat menular dari manusia ke manusia.

Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan bahwa COVID-19 menjadi pandemi di dunia. Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Wuhan, Cina. Kasus pertama di Indonesia ditemukan sebanyak 2 kasus dan terus bertambah. Per tanggal 11 Oktober 2021, jumlah kasus COVID-19 di Indonesia sudah mencapai ± 4 juta kasus. Puncak kasus COVID-19 pertama terjadi pada bulan Januari 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 14.000 kasus baru. Puncak kasus kedua terjadi di bulan Juli 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 51.000 kasus baru dengan angka kematian mencapai 2000 kasus per hari. Untuk menentukan seseorang terjangkit COVID-19 dibutuhkan pemeriksaan PCR swab, hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa sebagian kasus dapat menunjukkan hasil positif persisten walaupun sudah tidak ada gejala. Penelitian di Korea menunjukkan bahwa walaupun tidak ditemukan virus yang dapat bereplikasi 3 minggu setelah onset gejala pertama, SARS-CoV-2 RNA masih terdeteksi di spesimen pemeriksaan RT-PCR hingga 12 minggu. Bagi penyintas COVID-19 penelitian terbaru juga menunjukkan ada kemungkinan untuk proses reinfeksi karena antibodi COVID-19 dalam tubuh diperkirakan akan menghilang dalam 3 sampai dengan 12 bulan. Pada April 2020 telah dilaporkan kasus reinfeksi SARS-CoV-2 terkonfirmasi pertama di Amerika. Oleh sebab itu walaupun sudah dinyatakan sembuh dari COVID-19, tetap harus menjalankan protokol kesehatan.

Vaksin merupakan salah satu upaya dalam menangani COVID-19, termasuk di Indonesia. Terdapat 8 jenis vaksin yang sudah beredar di dunia dengan berbagai platform. Saat ini sedang berlangsung uji klinis vaksin COVID-19 dan pengembangan vaksin merah putih, yaitu dengan isolat virus yang bertransmisi di Indonesia juga sudah dilaksanakan. Persiapan Indonesia mulai dari logistik

penyimpanan vaksin hingga proses distribusi vaksin ke seluruh provinsi di Indonesia juga sudah dilakukan. Keberadaan vaksin diharapkan menjadi kabar baik dalam pencegahan penyebaran virus COVID-19. Sejak diumumkan pertama kali ada di Indonesia, kasus COVID-19 meningkat jumlahnya dari waktu ke waktu sehingga memerlukan perhatian. Lebih jauh lagi, beberapa varian baru dari virus SARS-CoV-2 seperti varian Alpha (B.117), Beta (B.1.351), dan Delta (B.1.617) juga telah ditemukan penyebarannya di berbagai daerah di Indonesia dengan risiko penularan tinggi dan menyebabkan penurunan efikasi vaksin. Saat ini terdapat varian baru dari Covid-19 yaitu varian B.1.1.529 yang diberi nama Omicron. Varian ini memiliki sedikitnya 30 substitusi atau perubahan asam amino, tiga delesi dan satu insersi kecil. Adanya mutasi pada varian ini maka akan memengaruhi tes diagnostik (target gen S), daya penularan yang lebih cepat dan daya netralisasi antibodi yang menurun. Melalui penelitian *in silico* berupa docking studies, perubahan pada receptor binding domain varian omicron menyebabkan peningkatan afinitas SARS-CoV-2 terhadap reseptor ACE2 manusia.

Studi oleh Chi-Wai dkk menunjukkan bahwa varian omicron bereplikasi 10 kali lebih lambat dibanding varian Delta pada sel parenkim paru. Hal ini mungkin mencerminkan tingkat keparahan COVID-19 akibat varian Omicron yang lebih ringan dibandingkan varian Delta. Meskipun demikian perlu diingat bahwa tingkat keparahan COVID-19 tidak hanya ditentukan oleh laju replikasi virus, namun juga faktor lain misalnya respon imun host. ((PDPI), 2022)

2.1.3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari individu yang didiagnosis dengan COVID-19 dapat secara dominan ditandai melalui sekelompok gejala mirip flu (demam, batuk, dispnea, mialgia, kelelahan, diare, dan gangguan penciuman/gangguan rasa), namun kasus asimtomatik juga telah disembuhkan. Gejala juga biasanya dimulai dengan sindrom non spesifik termasuk demam, batuk kering, dan kelelahan. Beberapa sistem organ mungkin terlibat, termasuk pernapasan (batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, rinorea, hemoptisis, dan nyeri dada), gastrointestinal (diare, mual, dan muntah), muskuloskeletal (nyeri otot), dan neurologis (sakit kepala atau kebingungan).(Susilo *et al.*, 2020)

Tanda dan gejala yang lebih umum adalah demam (83%–98%), batuk (76%–82%) dan sesak napas (31%–55%). Setelah timbulnya penyakit, waktu rata-rata untuk masuk rumah sakit pertama adalah 7 hari. Tetapi penyakit berkembang menjadi sesak napas (~ 8 hari), sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (~ 9 hari), dan mendapat ventilasi (~ 10,5 hari) pada sekitar 39% pasien. Pasien dengan penyakit parah, berkembang menjadi ARDS dan memburuk dalam waktu singkat, meninggal karena kegagalan multi organ. Tingkat kematian pasien rawat inap di awal kemunculan penyakit ini adalah 11%-15%, namun selanjutnya menurun sekitar 2%-3%. (Wu, Chen and Chan, 2020)

Komplikasi utama yang mengancam jiwa dari penyakit ini termasuk ARDS, syok septik, koagulopati, *acute kidney injury* (AKI), dan satu atau lebih kegagalan organ atau malfungsi. Komplikasi parah ini tampaknya semakin memburuk pada pasien COVID-19 yang sudah tua (> 60 tahun) dan atau dengan satu atau lebih komorbiditas. Data awal tentang karakteristik klinis dari Wuhan, China mencantumkan bahwa 32% dari pasien positif COVID-19 memiliki penyakit yang terdiri dari penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pasien dalam perawatan intensif sekitar 20% kasus dengan polimorbiditas, dengan tingkat kematian kasus sekitar 14%. Secara keseluruhan, data komposit menunjukkan bahwa individu dengan penyakit kronis yang mendasari cenderung memiliki risiko 10 kali keparahan penyakit ini dibandingkan dengan individu tanpa komorbiditas. (Bajgain *et al.*, 2020)

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. 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, dan mialgia. 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 multisistem, meliputi demam dan gejala pencernaan seperti diare. ((PDPI), 2022)

2.1.4. Diagnosis

Kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus *probable*, dan kasus konfirmasi. Klasifikasi kasus COVID-19 dilakukan berdasarkan penilaian kriteria klinis, kriteria epidemiologis, dan kriteria pemeriksaan penunjang. ((PDPI), 2022)

1. Kasus Suspek

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

a. Orang yang memenuhi salah satu kriteria klinis:

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

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

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

2. Kasus *Probable*

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

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

3. Kasus Terkonfirmasi

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

- a. Seseorang dengan pemeriksaan laboratorium NAAT positif.
- b. Memenuhi kriteria kasus suspek/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.

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. (WHO, 2020)

1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usiatua 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 $SpO_2 \geq 93\%$ dengan udara ruangan.

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, distres pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan.

5. Kritis

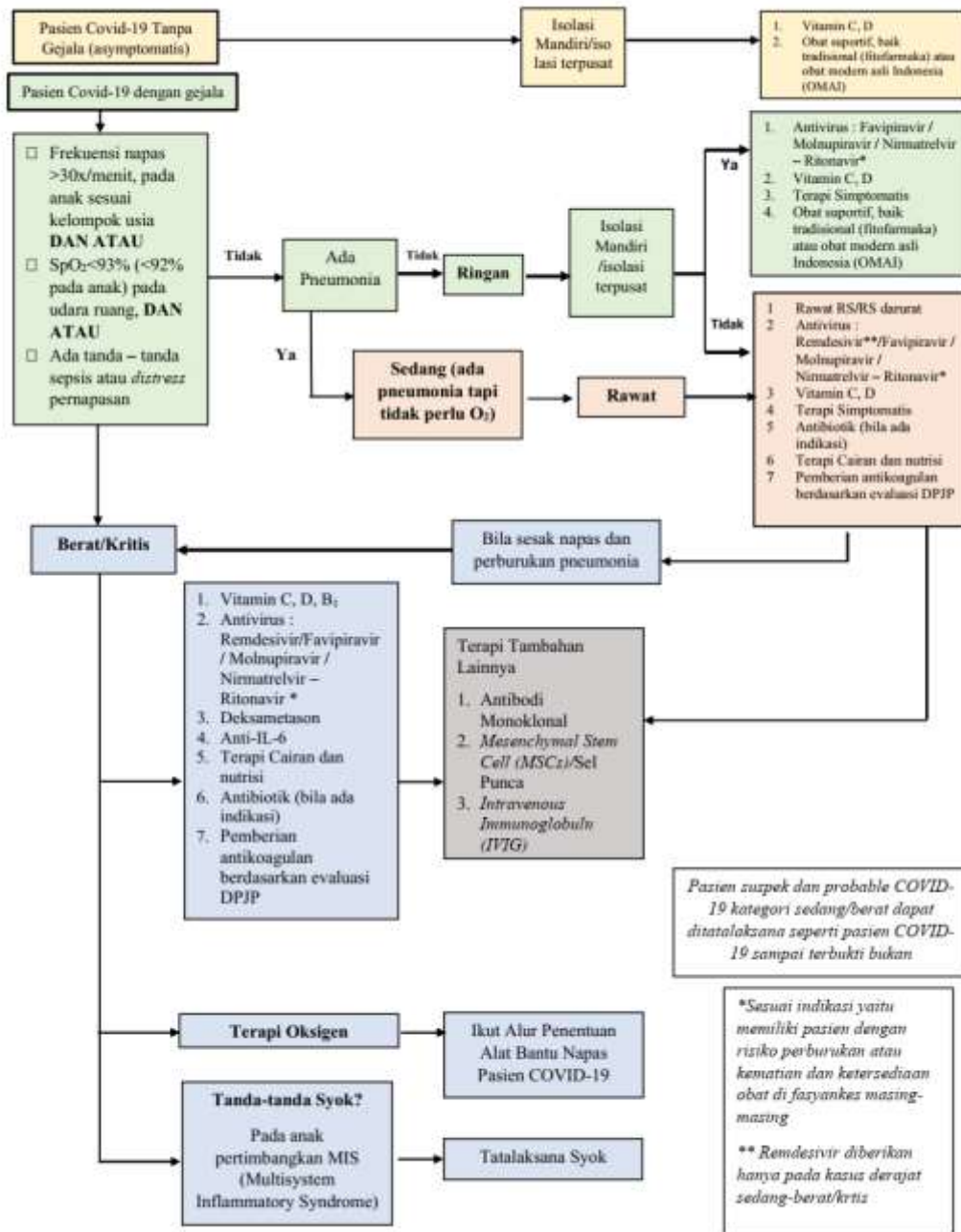
Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor.

2.1.5. Tatalaksana

Saat ini, tidak ada pengobatan yang tervalidasi untuk COVID-19. Strategi utama adalah perawatan simptomatik dan suportif, seperti menjaga tanda-tanda vital, menjaga saturasi oksigen dan tanda vital, dan mengobati komplikasi, seperti infeksi sekunder atau kegagalan organ. Terapi plasma konvalens ataupun terapi dengan antivirus seperti lopinavir, ritonavir dan arbavirin juga sudah diterapkan. (Wu, Chen and Chan, 2020)

Tabel 2. 1 Pilihan terapi dan rencana pemeriksaan untuk pasien terkonfirmasi

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



Gambar 2. 3 Algoritma penanganan pasien COVID-19

((PDPI), 2022)

2.1.6. Vaksinasi

Vaksinasi merupakan salah satu cara paling efektif dalam mencegah penyakit akibat infeksi virus seperti COVID-19. Vaksinasi bertujuan menurunkan jumlah kesakitan dan kematian, mencapai kekebalan kelompok (*herd immunity*), melindungi dan memperkuat sistem kesehatan secara menyeluruh, serta menjaga

produktivitas dan meminimalisasi dampak sosial dan ekonomi dari COVID-19. Untuk mencapai kekebalan kelompok, Indonesia perlu merencanakan vaksinasi terhadap 181.554.465 penduduk. Saat ini sudah ada 7 vaksin yang telah melewati uji klinis dan disebarluaskan ke masyarakat di antaranya vaksin produksi Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca/Oxford, Sinovac Biotech, Gamaleya, CanSino Biologics, dan Sinopharm, dan Zinivax. Vaksin yang saat ini ada di Indonesia adalah Sinovac, Pfizer, AstraZeneca, Moderna, Sinopharm dan lainnya. Platform-platform lain diharapkan segera tersedia di Indonesia. (PDPI, 2022)

Tabel 2. 2 Jenis-jenis vaksin COVID-19 yang tersedia di dunia

Vaksin	Platform	Dosis	Interval (hari)
Sinovac	Inactivated virus	2 x im	14-28
Sinopharm	Inactivated virus	2 x im	14-21
AstraZeneca	Viral vector	2 x im	28
Cansino	Viral vector	2 x im	21
Gamaleya (Sputnik V)	Viral vector	2 x im	21
Johnson & Johnson	Viral vector	1 x im	-
Novavax	Protein subunit	2 x im	21
Moderna	RNA	2 x im	28
Pfizer/ BioNTech	RNA	2 x im	28
Zifivax/Anhui	Recombinant	2 x im	28

2.2. Vitamin D

Vitamin D adalah regulator utama homeostasis kalsium dalam tubuh dan sangat penting untuk mineralisasi tulang yang normal untuk mencegah rakhitis pada anak-anak dan osteomalacia pada orang dewasa. Hormon aktif $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$), juga disebut kalsitriol, dihasilkan oleh hidroksilasi sekuensial vitamin D di hati (25-hidroksilasi) dan ginjal (1α -hidroksilasi). $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ bekerja melalui reseptor vitamin D (VDR), berfungsi oleh mekanisme genomik yang mirip dengan hormon steroid klasik untuk mengatur transkripsi gen target. Dulu diketahui $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ adalah untuk meningkatkan penyerapan kalsium dan fosfat dari usus untuk mempertahankan konsentrasi mineral normal dalam sirkulasi dan memberikan jumlah mineral yang memadai guna pembentukan tulang untuk memungkinkan mineralisasi tulang berjalan normal. Saat ini diketahui bahwa $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ memodulasi aktivitas dari ratusan

gen yang merupakan dasar dari setiap jaringan di tubuh sehingga menjadikannya regulator yang penting dari banyak proses penting dalam tubuh. (Feldman, Krishnan and Swami, 2013)

Secara kimiawi vitamin D tergolong sterol, larut dalam lemak dan membutuhkan asupan lemak untuk menyerap vitamin dari sumber makanan atau suplemen di saluran pencernaan. Vitamin D₂ berasal dari tumbuhan dan dapat menggantikan vitamin D₃ dalam tubuh manusia. Keseimbangan kalsium diatur oleh interaksi tiga hormon, vitamin D, parathormon (PTH) dan kalsitonin. PTH disekresikan oleh kelenjar paratiroid dan kalsitonin, (yang melawan atau menghalangi efek PTH), di hasilkan oleh sel-sel khusus di kelenjar tiroid. (Thompson, 2007)

2.2.1. Fungsi Vitamin D

Dianggap sebagai hormon, vitamin D bertanggung jawab terutama untuk mengatur penyerapan dan penggunaan kalsium dan fosfor serta memfasilitasi pembentukan tulang, tulang rawan, dan gigi normal. Fungsi penting lainnya dari vitamin D termasuk menjaga konduksi saraf normal dan kontraksi otot, terutama otot jantung. Vitamin D mengatur suplai kalsium dalam darah dan berperan dalam pemanfaatan magnesium. Beberapa peneliti berteori bahwa vitamin D dapat membantu dalam pencegahan atau pengobatan kanker dan membantu dalam mengatur sistem kekebalan. Vitamin D tidak hanya berfungsi sebagai pengatur utama homeostasis kalsium dan tulang, tetapi juga sebuah faktor modulator hormonal yang memodulasi sekitar 3% dari genom manusia. (Verdoia and De Luca, 2020)

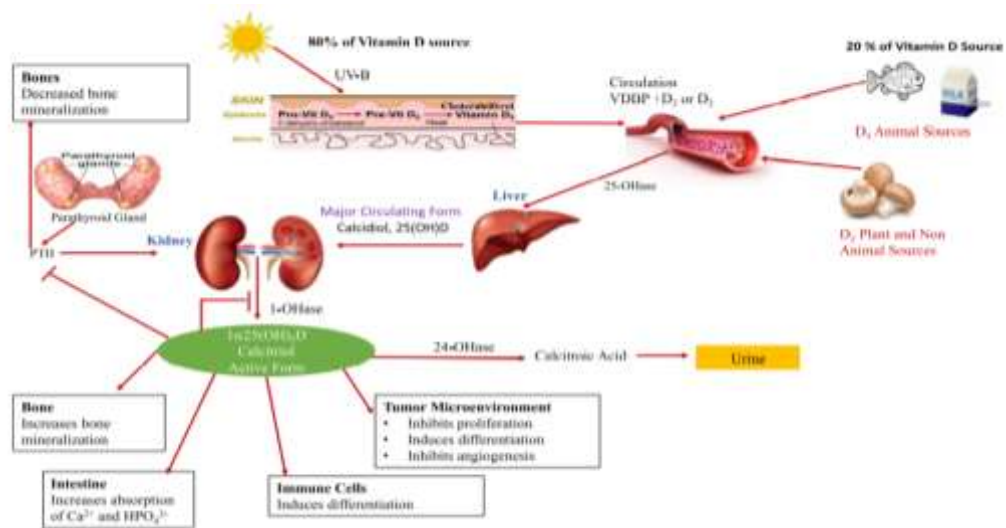
Beberapa penelitian terbaru menyatakan fungsi Vitamin D mengurangi risiko infeksi mikroba dengan merangsang imunitas seluler bawaan, melalui induksi peptida antimikroba, seperti cathelicidins, IL-37 dan defensins, juga menghambat badai sitokin, mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti IFN γ dan TNF α serta memodulasi respon imun adaptif, menekan respon Th1 dan menghasilkan produksi sitokin oleh sel Th2. (Carpagnano *et al.*, 2020)

2.2.2. Metabolisme Vitamin D

Vitamin D disintesis di kulit menggunakan energi sinar matahari. Vitamin D juga bisa didapat dari makanan-makanan alami yang mengandung vitamin D tanpa fortifikasi dalam jumlah yang terbatas. Vitamin D larut dalam lemak dan diperoleh dari makanan atau suplemen, penyerapannya melalui sistem limfatik di usus halus bagian proksimal. (Sassi, Tamone and D'amelio, 2018)

Reseptor vitamin D (VDR), merupakan faktor inti yang diekspresikan di sebagian besar organ dan jaringan dan mengatur transkripsi gen. Sekitar 85-90% vitamin D yang bersirkulasi dan metabolitnya terkait dengan protein pengikat vitamin D (VDBP), 10-15% terkait dengan albumin. Produksi steroid kulit membutuhkan dua langkah metabolisme untuk menjadi hormon yang aktif secara biologis. Langkah pertama terjadi di hati dan terdiri dari hidroksilasi vitamin pada karbon-25 oleh sitokrom P450 (CYP2R1) menjadi 25-OHD, merupakan bentuk yang mewakili kadar vitamin D. Langkah kedua melibatkan hidroksilasi yang terjadi terutama di ginjal melalui 1- α -hidroksilase, terletak di sel-sel tubulus proksimal dan diatur oleh hormon paratiroid. Pada level ini, 25-OHD diubah menjadi 1,25(OH)2D. (Verdoia and De Luca, 2020)

Kadar 25 (OH) D diperiksa untuk menentukan status vitamin D individu. Penyakit yang mengganggu proses tersebut atau yang mengganggu mukosa usus halus dapat menyebabkan sindrom malabsorpsi dan mengganggu penyerapan vitamin D. Termasuk fibrosis kistik, pankreatitis kronis dengan insufisiensi pankreas, obstruksi bilier, sariawan (gluten enteropathy), IBD yang melibatkan usus halus, sindrom usus pendek, dan operasi gastrointestinal. Menilai status vitamin D untuk mengenali gejala klinis kekurangan vitamin D penting pada pasien dengan ini atau terkait dengan kondisi malabsorpsi. Situasi umum lainnya yang menyebabkan kekurangan vitamin D adalah obesitas. Konsentrasi vitamin D serum bisa diukur 12 jam setelah dosis oral 50.000 IU vitamin D; nilai ≥ 50 ng/mL adalah indikasi absorpsi normal vitamin D, sedangkan malabsorpsi diindikasikan jika nilainya ≤ 10 ng/mL. (Varsavsky *et al.*, 2017)



Gambar 2. 4 Metabolisme Vitamin D

(Verdoia and De Luca, 2020)

2.2.3. Defisiensi Vitamin D

Vitamin D (25-hydroxycholecalciferol (25 (OH) D)) adalah sekosteroid yang terutama diproduksi oleh tubuh manusia di kulit, melalui paparan sinar matahari, dan 20-30% diperoleh dari makanan. Kekurangan vitamin D adalah gangguan pandemi yang mempengaruhi lebih dari satu miliar subjek di seluruh dunia dan menunjukkan implikasi spektrum yang luas pada gangguan kardiovaskular dan inflamasi.(Keumala Sari, 2014)

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

Pada tahun 2010, *Institute of Medicine* (IOM) mendefinisikan kadar vitamin D sebagai 25 (OH) D yang kurang dari 12 ng/mL sebagai defisiensi dan kadar vitamin D sebagai 25 (OH) D kurang dari 20 ng/mL sebagai insufisiensi. Pada tahun 2011,

The Endocrine Society mendefinisikan vitamin D sebagai 25 (OH) D di bawah 20 ng/mL (<50 nmol/l) sebagai defisiensi dan kadar vitamin D sebagai 25 (OH) D dari 21–29 ng/mL (50-75 nmol/l) sebagai insufisiensi dan sufisiensi (cukup) bila nilai ≥ 30 ng/ml (>75 nmol/l). Kadar vitamin D yang direkomendasikan oleh para ilmuwan sejalan dengan yang telah direkomendasikan oleh *Endocrine Society* sebagai kadar vitamin D yang tepat untuk kesehatan yaitu, 25 (OH) D dari 40-60 ng/mL. (Hoel *et al.*, 2016)

American Academy of Pediatrics (AAP) mengadopsi pedoman IOM. AAP dan IOM menyarankan bahwa individu cukup jika 25 (OH) D level >20 ng/ml (> 50 nmol/l). *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) saat ini mengikuti kriteria dari *Endocrine Society* untuk mendiagnosis defisiensi vitamin D. Pada tahun 2012, CFF mengeluarkan rekomendasi untuk suplementasi vitamin D. Individu dengan 25 (OH) D <20 ng/ml (<50 nmol/l) dianggap defisiensi, dan kadar > 30 ng/ml (>75 nmol/l) sudah cukup (sufisiensi). Kadar sasaran 25 (OH) D adalah 30-50 ng/ml (75-125 nmol/l) dan kadarnya tidak boleh melebihi 100 ng/ml (250 nmol/l) (Daley *et al.*, 2019a) (Varsavsky *et al.*, 2017) Namun, defisiensi berat (<10ng/ml) sering terjadi, terutama pada kasus pasien berisiko tinggi, meskipun level minimum untuk mempertahankan homeostasis tubuh masih diperdebatkan. (Ali, 2020)

Gangguan usus yang mengganggu penyerapan makanan biasanya hanya dikaitkan dengan defisiensi vitamin D jika individu kekurangan paparan sinar matahari yang cukup atau memiliki gangguan metabolisme yang jarang terjadi. Kekurangan vitamin D menyebabkan hipokalsemia dan hipofosfatemia, atau penurunan kadar kalsium dan fosfor dalam darah. Kekurangan tersebut pada gilirannya menyebabkan rangsangan pada kelenjar paratiroid. Hormon yang disekresikan oleh kelenjar menarik kalsium keluar dari tulang untuk mengembalikan kalsium dalam darah ke tingkat yang memadai. Proses ini menyebabkan rakhitis pada bayi dan anak-anak serta osteomalasia pada orang dewasa. Obat-obatan seperti obat antikonvulsan fenitoin (Dilantin) dapat mengganggu efektivitas vitamin D. (Daley *et al.*, 2019b)

Tabel 2.3 Mekanisme dan akibat defisiensi vitamin D (Thompson, 2007)

Penyebab dan Patomekanisme Defisiensi Vitamin D
<p>Ekstrinsik</p> <ul style="list-style-type: none"> Asupan Inadekuat Paparan sinar matahari rendah Penggunaan krim anti-radiasi ultraviolet (<i>sunblock/sun protector</i>) Hiperpigmentasi Kulit
<p>Intrinsik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usia Lanjut (penurunan sintesa vitamin D pada kulit) • Malabsorpsi: <ul style="list-style-type: none"> - Gastrektomi (total, parsial, <i>gastric bypass</i>) - Penyakit Intestinal (e.g. <i>celiac disease, Crohn disease</i>) - <i>Primary biliary cirrhosis</i> - Insufisiensi Pankreas (misalnya fibrosis kistik) - Tatalaksana dengan kolesteramin - Kolostasis Kronik • Peningkatan Katabolisme Vitamin D: <ul style="list-style-type: none"> - Antikonvulsan - Antiretrovirus untuk HIV - Tuberkulostatik - Hiperparatiroidisme <p><i>Paget's disease</i> Penyakit Granulomatosa Kronik Limfoma Obesitas (penurunan bioavailabilitas vitamin D) Defisiensi 25-hidroksilasi di Hepar Sirosis Hepatis Defisiensi 1α-hidroksilasi di Ginjal Penyakit Ginjal Kronik <i>Vitamin D-dependent rickets type I</i> Hipoparatiroidisme Pseudohipoparatiroidisme Sindrom Nefrotik Abnormalitas pada reseptor 1,25(OH)₂D <i>Vitamin D-dependent rickets type II</i></p>

2.2.4. Dosis Vitamin D

Tujuan terapi dengan vitamin D adalah mencapai kadar vitamin D yang normal dan status vitamin D yang cukup, sekitar >75 nmol/L. Sebelum memulai terapi, level plasma harus diketahui. Hal ini untuk menentukan dosis dan terapi awal yang akan dilakukan. Analisis harus dilakukan terutama pada kelompok berisiko

agar dapat memberi hasil adekuat, terutama pada kasus akut. Rekomendasi untuk suplemen dengan dosis harian yang direkomendasikan adalah 800 IU, dapat diberikan pada orang yang sehat. Status vitamin D diperlukan untuk dasar pengobatan terutama pada kelompok risiko dengan melihat kurangnya jumlah 25 (OH) D serta metabolit aktif 1,25 (OH) 2D yang beredar di dalam darah. (Chandrasekaran and Fernandes, 2020) Dosis vitamin D biasanya dinyatakan sebagai Unit Internasional (IU) dari cholecalciferol, dengan 400 IU menjadi setara dengan 10 mcg dari vitamin. 5-7,5 mcg (200 ke 300 IU) hanya diberikan kepada bayi yang sedang mendapat formula. Namun, pada bayi dengan gangguan malabsorpsi atau dari ibu dengan defisiensi vitamin D mungkin memerlukan dosis 750 mcg atau 30.000 IU setiap hari untuk satu periode singkat. 400 IU yang dianjurkan selama kehamilan dan menyusui, disebabkan diet vitamin D atau paparan sinar matahari tidak memadai.

Jumlah ini umumnya juga disarankan bagi usia lanjut. Ketika defisiensi Vitamin D ditangani dengan pemberian suplemen, maka harus dikurangi sesuai rekomendasi *Dietary Allowance* (RDA) segera saat gejala membaik dan sebelum penyembuhan tulang komplis, karena efek dari pemberian vitamin D untuk periode yang lama dapat mengakibatkan peningkatan kadar kalsium dan kerusakan ginjal. Jika dosis yang lebih besar dari 10 mcg per hari dari vitamin D diberikan untuk periode yang diperpanjang, level kalsium darah dan urine 24 jam harus sering dipantau. Suplementasi vitamin D yang tersedia di 400-5.000 IU, sedangkan dosis berlebihan yang diperdebatkan adalah 25.000 dan 50.000 IU. (Whiting and Calvo, 2017)

2.2.5. Toksisitas

Vitamin D sangat beracun terutama pada bayi dan anak-anak yang memiliki gejala hiperkalsemia. Pemberian vitamin D yang berkepanjangan di atas 25 mcg (1.000 IU) per hari pada bayi dapat mengakibatkan keterbelakangan mental, pertumbuhan fisik yang terhambat, wajah peri (menyerupai dengan peri), ginjal gagal dan kematian. Anak-anak dan dewasa mungkin timbul kelemahan fisik, hilangnya nafsu makan, muntah, diare, haus berlebihan dan buang air kecil berlebihan merupakan perubahan terkait dengan peningkatan kadar kalsium darah

akibat pemberian vitamin D melebihi dosis 1,25 mg atau 50.000 IU setiap hari. Penggunaan berkepanjangan dari dosis tinggi dapat juga mengakibatkan ginjal gagal dan kematian. Jika tanpa kerusakan ginjal, hipervitaminosis D biasanya reversibel dengan penghentian dari vitamin D. Toksisitas dapat terjadi jika dosis suplemen vitamin D > 50.000 IU per hari via oral atau kadar 25 (OH) D melebihi 150 ng/ml.

2.2.6. Makanan Sumber Vitamin D

Ada empat makanan sumber vitamin D: (1) sumber makanan alami, (2) makanan yang telah mengalami modifikasi pascapanen, disebut sebagai *bioaddition* untuk meningkatkan kandungan vitamin D, (3) makanan yang diperkaya dengan sumber kimiawi vitamin D, biasanya di bawah peraturan pemerintah, (4) suplemen yang mengandung sumber terkonsentrasi dari bentuk kimia vitamin D, dan di beberapa negara, dalam bentuk metabolit vitamin D seperti kalsidiol (25(OH)D) dan kalsitriol (1,25(OH)₂D₃) tersedia untuk dibeli. (Thompson, 2007)

1. Sumber Alami

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

Kolekalsiferol adalah sumber utama vitamin D untuk hewan, sedangkan ergocalciferol ditemukan dalam jamur dan ragi. Vitamin D secara alami tidak melimpah di banyak makanan tetapi dapat ditemukan pada ikan berlemak seperti

tuna dan mackerel, kuning telur, jamur dan beberapa makanan yang diperkaya seperti susu dan sereal. Untuk tumbuhan, pada jamur di temukan vitamin D, khususnya jamur liar, yang tumbuh di bawah sinar matahari. Jamur kering dapat mengandung antara 7-25 µg/100 g vitamin D2 yang merupakan sumber penting yang baik sebanding dengan vitamin D3. (Thompson, 2007)

2. Bioaddition

Karena sumber vitamin D alami sedikit, upaya telah dilakukan untuk meningkatkan pilihan makanan yang mengandung vitamin D. Berbagai cara penambahan vitamin D ke dalam makanan pun dilakukan tanpa menambahkan secara kimiawi baik cholecalciferol atau ergocalciferol. Menambahkan vitamin D atau senyawa metabolitnya selama produksi makanan sudah diperbolehkan.

3. Makanan Fortifikasi vitamin D

Banyak negara telah menanggapi kekurangan vitamin warganya melalui makanan yang mengandung vitamin D melalui fortifikasi, di mana bahan kimia cholecalciferol atau ergocalciferol ditambahkan langsung ke makanan, sering kali pada akhir atau menjelang akhir pemrosesan. Susu sapi pada awalnya merupakan makanan yang dipilih sebagai upaya fortifikasi karena upaya awal ditujukan kepada anak-anak di Eropa dan Amerika Utara untuk pencegahan rakhitis. Saat ini makanan olahan susu lainnya telah diperkaya dengan vitamin D seperti keju dan yogurt. Minuman *nondairy* di beberapa negara diperkaya untuk memberikan alternatif pengganti susu, misalnya jus jeruk dan susu berbahan dasar kedelai. (Whiting and Calvo, 2017)

4. Suplemen Vitamin D

Suplemen vitamin D awal adalah minyak hati ikan, dan bahkan sampai hari ini, merupakan pilihan sumber vitamin A dan D. Amerika Serikat dan juga negara-negara lain di dunia, suplemen mineral multivitamin banyak yang mengandung vitamin D; umumnya produk berada dalam kisaran 400–1000 IU per tablet. Untuk di Indonesia, suplemen vitamin D sudah tersedia sebagai obat bebas dalam dosis 400, 1000, dan 5000 IU (tablet kunyah). Produk yang hanya tersedia dengan resep adalah vitamin D dosis tinggi, yaitu 50.000 IU. Juga tersedia dengan resep dokter adalah metabolit vitamin D: kalsidiol, juga disebut kalsifediol, yaitu 25-

hidroksivitamin D3 dan kalsitriol, bentuk aktifnya vitamin D. (Whiting and Calvo, 2017)

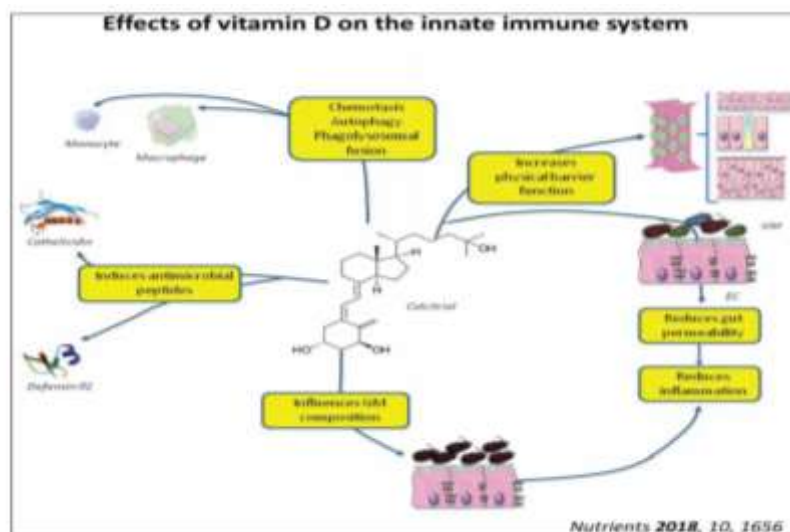
Tabel 2.3 Recommended dietary intake (RDI) vitamin D

(Varsavsky *et al.*, 2017)

Kelompok Usia	Kebutuhan rata-rata (IU/hari)	Rekomendasi (IU/hari)	Level <i>Tolerable upper intake</i> (IU/hari)
0-6 bulan	400	400	1.000
6-12 bulan	400	400	1.500
1-3 tahun	400	600	2.500
4-8 tahun	400	600	3.000
9-70 tahun	400	600	4.000
>70 tahun	400	600	4.000

2.2.7. Vitamin D dan Sistem Imun

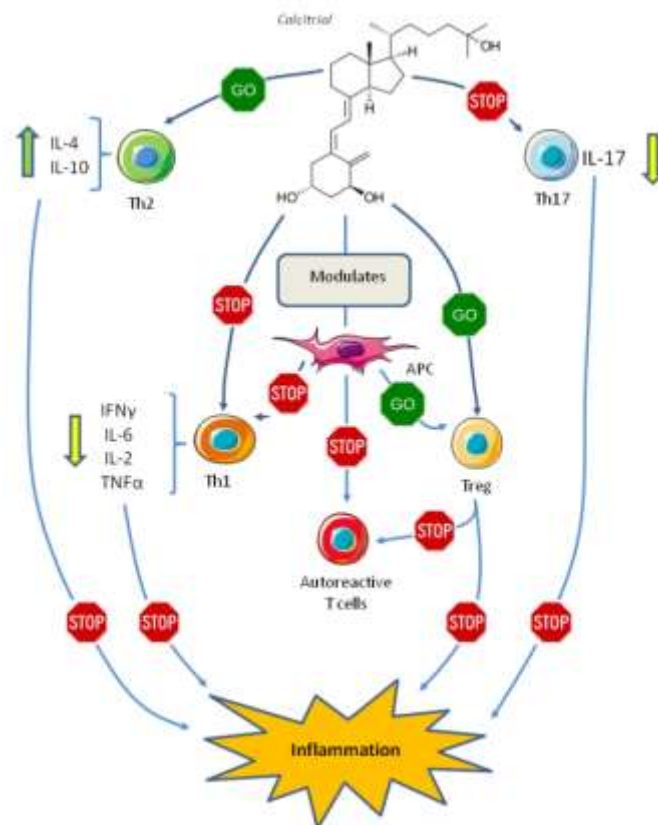
Vitamin D mewakili hormon dengan efek spektrum luas, memodulasi homeostasis beberapa organ tubuh termasuk sistem kekebalan. Reseptor vitamin D telah diidentifikasi di sebagian besar sel imun, terutama di makrofag, sel dendritik dan sel T aktif. Cathelicidin, sebuah peptida yang dibentuk oleh ekspresi yang dirangsang vitamin D, telah menunjukkan efek anti mikroba, aktivitas melawan bakteri, jamur dan selubung virus, seperti koronavirus. Selanjutnya Vitamin D menghambat produksi pro-sitokin inflamasi dan meningkatkan produksi anti-in-sitokin inflamasi. (Suvarna and Mohan, 2020)



Gambar 2. 5 Efek vitamin D terhadap respon imun alamiah

(Sassi, Tamone and D'amelio, 2018)

Secara keseluruhan, 1,25 (OH) 2D mengontrol inflamasi dan respon imun dan mempertahankannya dalam batas fisiologis. Vitamin D telah terbukti menurunkan kadar protein serum fase akut dan sitokin-proinflamasi, sebagai TNF- α , interleukin (IL-6), hs-CRP dan untuk mendukung peningkatan sitokin antiinflamasi IL-10. Selain itu, Calcitriol menginduksi diferensiasi kapasitas fagositik dan aktivitas anti-mikroba makrofag, menghasilkan status yang kurang toleran terhadap antigen asing. Bukti eksperimen menunjukkan modulasi sel imun, diferensiasi sel inflamasi dan pelepasan sitokin menunjukkan peran penting untuk metabolit vitamin D dalam patogenesis aterosklerosis, dan inflamasi akut serta kronik lainnya termasuk penyakit autoimun dan infeksi. Vitamin D dapat mengurangi eksaserbasi respon imun yang bertanggung jawab pada komplikasi infeksi, seperti ARDS, sehingga menjanjikan untuk COVID-19, meskipun hipotesis terakhir masih layak dikonfirmasi. (Mardani *et al.*, 2020)



Gambar 2. 6 Efek vitamin D terhadap respon imun adaptif

(Sassi, Tamone and D'amelio, 2018)

2.3. Paparan Sinar Matahari

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

Sebagian besar paparan sinar matahari didasarkan pada model teoretikal atau sumber UV buatan dan asumsi bahwa orang benar-benar terpapar pada panjang gelombang sinar matahari yang benar cara ini juga difokuskan pada individu berkulit terang yang mungkin tidak sesuai untuk etnis lain. Perbedaan sosiokultur populasi Asia juga dapat berkontribusi pada status vitamin D yang rendah yang biasanya menghindari paparan sinar matahari dan menerapkan perilaku perlindungan matahari (mis., memakai topi atau baju lengan panjang, menggunakan payung atau tabir surya, tinggal di tempat teduh saat di luar ruangan). Pada populasi Asia, besarnya paparan sinar matahari dibutuhkan untuk sintesis vitamin D yang optimal. (Joh *et al.*, 2020)

2.3.1. Letak Geografis

Karena konversi 7-dehydrocholesterol menjadi previtamin D₃ di kulit membutuhkan radiasi UV-B, jumlahnya Previtamin D₃ yang disintesis berhubungan dengan jumlah radiasi UV-B diserap oleh kulit. Jumlah radiasi sinar matahari yang mencapai permukaan bumi dibatasi oleh perubahan puncak sudut matahari dan berkurang dengan meningkatnya garis lintang global. Demikian pula,

insiden radiasi di permukaan bumi berkurang selama bulan-bulan musim gugur dan musim dingin saat matahari lebih rendah di langit. Oleh karena itu, variasi paparan radiasi UV-B di kulit karena variasi musim atau lokasi geografis dapat mempengaruhi jumlah vitamin D3 yang disintesis di kulit. Akibatnya, tidak ada previtamin D3 yang disintesis di Boston (garis lintang 42° LU) dari November hingga Februari, dan 10° lebih jauh ke utara, di Edmonton, periode ini adalah diperpanjang dari Oktober hingga Maret. Di lokasi yang lebih selatan, seperti Los Angeles dan Puerto Rico, sintesis previtamin D3 terjadi sepanjang tahun. (Okan and Zincir, 2020)

Status vitamin D rendah, yang diukur melalui pemeriksaan kadar vitamin D dalam bentuk 25(OH)D, tersebar luas di seluruh dunia dan terutama ditemukan di daerah garis lintang utara, juga di negara-negara bagian selatan. Di Eropa, kekurangan vitamin D banyak terjadi selama bulan-bulan musim dingin dan mempengaruhi terutama orang tua, wanita hamil dan anak-anak. Di Skandinavia hanya 5% dari populasi yang terkena dampak rendahnya status vitamin D, di Jerman, Prancis dan Italia lebih dari 25%, khususnya pada orang tua misalnya di Austria hingga 90% dari warga lanjut usia. Di Negara-negara Skandinavia, kemungkinan rendahnya insiden kekurangan vitamin D karena konsumsi tradisional minyak hati ikan kod yang kaya vitamin D dan vitamin A atau faktor genetik yang menghasilkan sintesis vitamin D yang lebih tinggi pada lapisan epidermis kulitnya. Secara keseluruhan, status vitamin D yang rendah umum di temukan di Eropa kecuali di negara-negara Skandinavia. (Chandrasekaran and Fernandes, 2020) Di Indonesia masih sangat terbatas informasi tentang status vitamin D baik pada anak maupun pada orang dewasa. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa 75,8% anak usia 7-12 tahun mempunyai kadar vitamin D dengan kategori insufisiensi, dan 15% dengan kategori defisiensi. Dari hasil penelitian yang sama menemukan hal yang berbeda dengan temuan penelitian oleh Ernawati bahwa status vitamin D tidak berhubungan dengan paparan sinar matahari (χ^2 , $P=0.143$). (Ernawati and Budiman, 2015)

2.3.2. Warna Kulit dan Lama Paparan Matahari

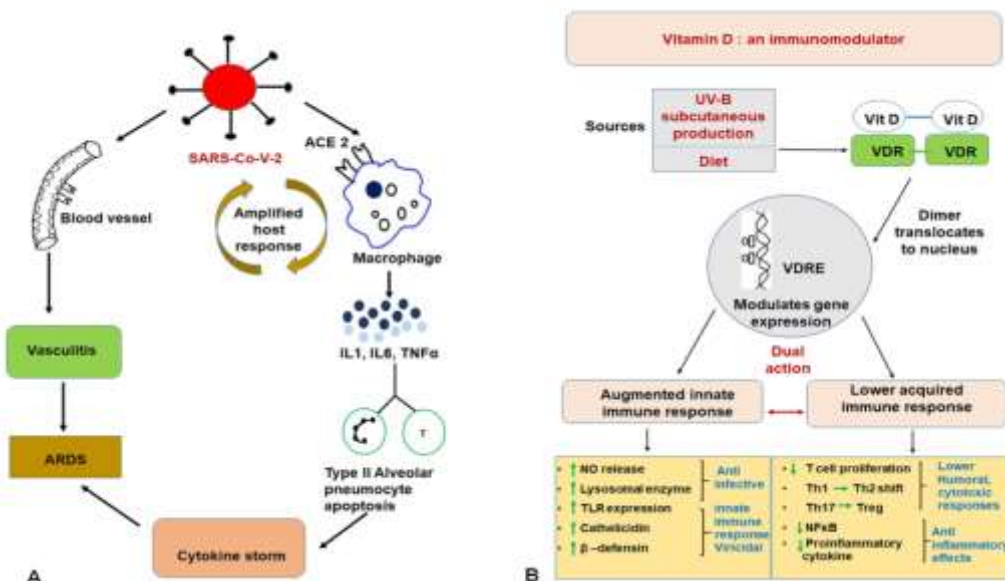
Waktu paparan sinar matahari yang diperlukan untuk status vitamin D yang cukup, sangat bervariasi tergantung jenis kulit. Saat melanin mengurangi penetrasi UVB ke epidermis, hal tersebut akan membatasi sintesis vitamin D di kulit, sehingga individu berkulit gelap membutuhkan durasi paparan sinar matahari yang lebih lama dibandingkan yang berkulit terang untuk jumlah vitamin D yang sama. Luas permukaan tubuh diperkirakan sebagai wajah (5%); wajah dan tangan (10%); wajah, tangan, dan lengan atau kaki bagian bawah (25%); wajah, tangan, lengan, kaki, dan badan (60%). Pada orang dewasa kulit putih dengan kekurangan sinar matahari, 800 IU/hari vitamin D mempertahankan serum 25OHD > 25 ng/mL, tetapi dosis yang sama tidak meningkatkan 25(OH)D serum menjadi > 20 ng/mL pada sampel dengan kulit gelap (Joh *et al.*, 2020)

Sintesis vitamin D3 melalui kulit diyakini sebagai sumber utama bagi kebanyakan orang meskipun paparan sinar matahari dapat dibatasi oleh berbagai macam faktor. Selama bulan-bulan musim panas, orang dewasa dengan kulit terang membutuhkan 10-15 menit paparan sinar matahari seluruh tubuh untuk menghasilkan 10.000-20.000 IU vitamin D3. Orang dewasa yang lebih gelap membutuhkan 25-35 menit paparan sinar matahari menghasilkan jumlah vitamin D3 yang sama. (Joh *et al.*, 2020)

2.4. Pengaruh Vitamin D pada COVID-19

Penyakit Coronavirus 19 (COVID-19) adalah infeksi saluran pernafasan yang manifestasi klinisnya bervariasi dari penyakit ringan hingga berat, beberapa pasien membutuhkan perawatan intensif (ICU) karena berkembang ke arah ARDS atau sepsis. Dalam sebuah studi baru-baru ini yang dilakukan di Rumah Sakit Wuhan pada Januari 2020, mencatat bahwa pasien COVID-19 memiliki konsentrasi yang tinggi pada IL1B, IFN γ , IP10, dan MCP1, yang mungkin mengarah ke aktivitas T-helper-1 (Th1), dan lebih tinggi pada pasien yang masuk ICU. Data ini menunjukkan bahwa badai sitokin dikaitkan dengan keparahan penyakit. Karena itu, kemungkinan menggunakan terapi anti-inflamasi dan imunomodulasi pada pasien COVID-19 semakin mendapat perhatian. (Bajgain *et al.*, 2020)

Vitamin D merupakan hormon steroid yang diproduksi secara endogen dengan bantuan efek radiasi sinar ultraviolet pada kulit atau dari sumber makanan eksogen atau suplemen makanan. Kekurangan Vitamin D tidak adalah masalah kesehatan masyarakat yang mempengaruhi lebih dari satu miliar orang di semua tahap kehidupan di seluruh dunia. Dalam dekade terakhir, beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara kekurangan vitamin dan berbagai penyakit termasuk infeksi sistemik. (Panigrahy *et al.*, 2020) Kekurangan Vitamin D mempengaruhi fungsi kekebalan karena vitamin D merupakan imunomodulator, meningkatkan imunitas bawaan dengan mensekresi peptida antivirus, yang meningkatkan pertahanan mukosa. Dalam studi klinis, kadar vitamin D serum yang rendah dikaitkan dengan infeksi saluran pernafasan akut termasuk epidemik influenza. Sebuah meta-analisis yang menggabungkan data dari 8 pengamatan melaporkan bahwa subjek dengan konsentrasi vitamin D serum <50 nmol/l (yaitu <20 ng/ml) memiliki peningkatan risiko CAP sebanyak 64%. (King, 2020) Beberapa ulasan terbaru berhipotesis bahwa kekurangan vitamin D dapat membahayakan fungsi imun saluran pernapasan, meningkatkan risiko keparahan COVID-19 dan kematian. Ada juga beberapa studi retrospektif yang menentukan korelasi kadar vitamin D dengan keparahan dan kematian COVID-19. (Altaş and Tosun, 2018)



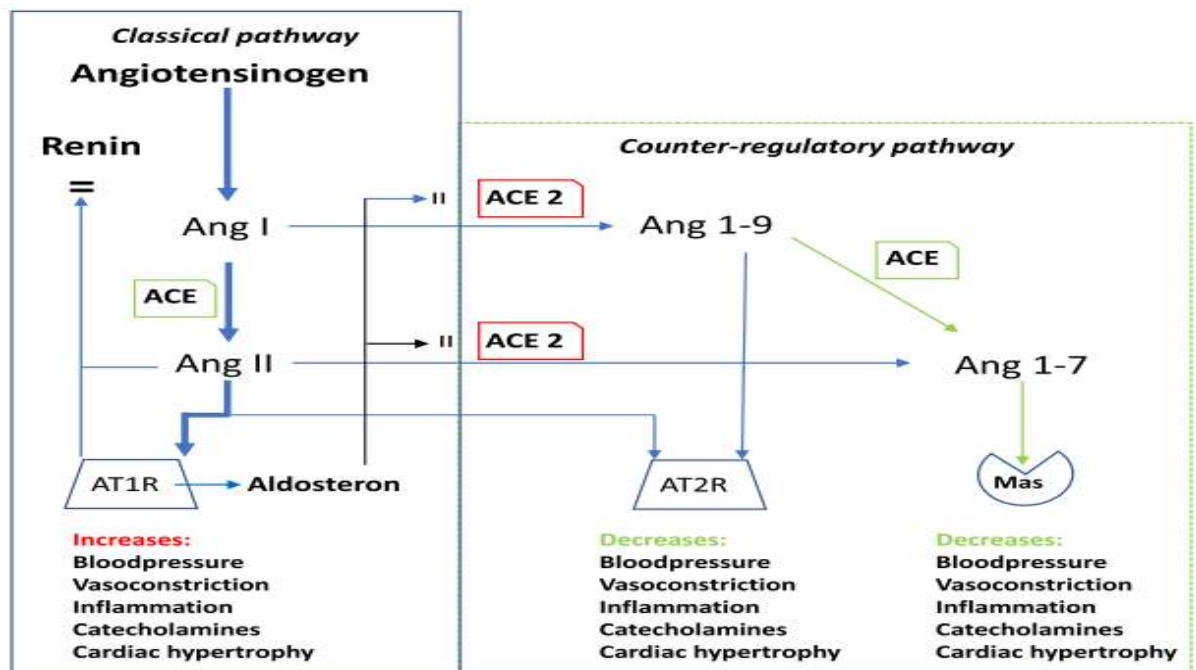
Gambar 2. 7 Vitamin D sebagai imunomodulator pada COVID-19

(Mohan, Cherian and Sharma, 2020)

Wabah dan penyebaran cepat SARS-CoV-2 menjadi ancaman kesehatan secara global. Data terbaru melaporkan efek antivirus dari vitamin D, yang dapat menghambat replikasi virus secara langsung, dan juga efektif sebagai anti-inflamasi dan imunomodulator.

2.4.1. Vitamin D dan Sistem Renin Angiotensin

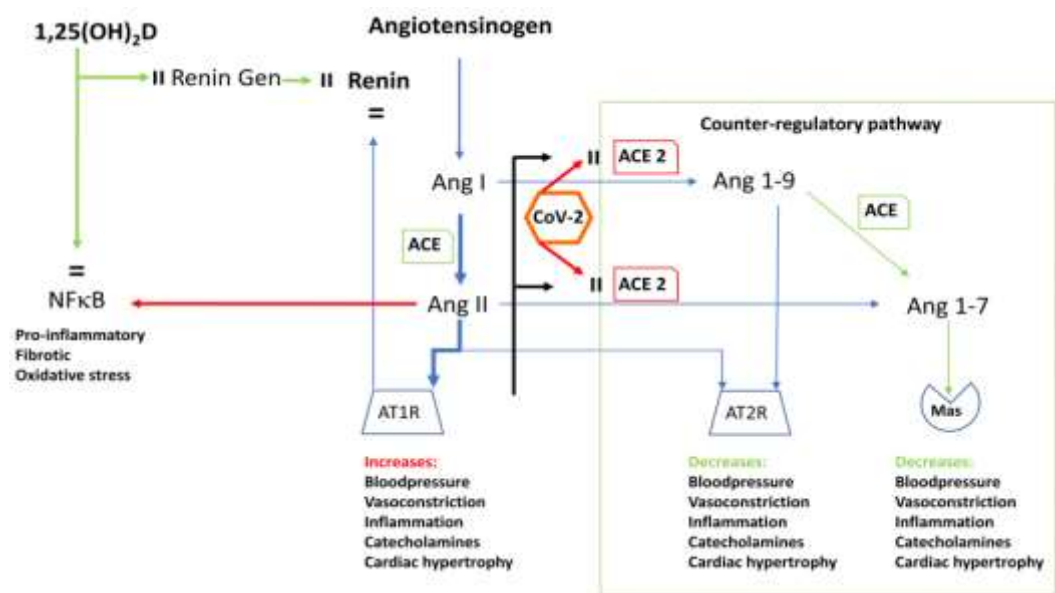
Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan aktivitas renin plasma, lebih tinggi konsentrasi Angiotensin II dan lebih tinggi aktivitas RAS maka status vitamin D semakin rendah. Hal yang sama berlaku untuk penurunan aktivitas renin dengan peningkatan kadar vitamin D. Ada hubungan terbalik antara kadar 25 (OH) di sirkulasi dan renin, bahwa vitamin D mengurangi ekspresi renin dengan menekan aktivitas transkripsi dalam promotor gen renin, sehingga bertindak sebagai regulator RAS negatif. 1,25 (OH) 2D repressi yang diinduksi dari ekspresi gen renin tidak tergantung regulasi umpan balik Ang II. (Biesalski, 2020)



Gambar 2. 8 Sistem Renin Angiotensin (RAS)

(Biesalski, 2020)

Peningkatan permanen dari level renin dengan peningkatan Angiotensin II, menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D, ekspresi dan sekresi renin meningkat pada tahap awal. Hal ini menyebabkan peningkatan asupan cairan dan garam serta peningkatan pada tekanan darah. Dalam suatu penelitian skala kecil, dengan 101 peserta yang menerima 2000 IU vitamin D3 atau plasebo selama 6 minggu, ditemukan penurunan aktivitas dan konsentrasi renin plasma yang signifikan. (Chandrasekaran and Fernandes, 2020)



Gambar 2. 9 Vitamin D dan Sistem Renin Angiotensin (RAS)

(Biesalski, 2020)

2.4.2. Vitamin D pada COVID-19 dengan Penyakit Komorbid

Penyakit komorbid diketahui mempengaruhi perjalanan penyakit pada pasien COVID-19. Beberapa keadaan yang dikenal sebagai faktor komorbid pada COVID-19 adalah antara lain usia tua, hipertensi, kelainan jantung, obesitas, ARDS dan DM. Usia yang lebih tua dan penyakit penyerta terkait dengan kekurangan asupan vitamin D. Pada usia di atas 60 tahun, terjadi penurunan sintesis vitamin D di kulit dan meningkat seiring bertambahnya usia akibat menurunnya prekursor vitamin D, 7-dehydrocholesterol di kulit sekitar 50% dari usia 20 sampai 80 tahun. (Wacker and Holick, 2013) Berdasarkan meta-analisis dari 30 penelitian dengan 53.000

pasien COVID19, komorbiditas merupakan faktor risiko keparahan penyakit: Komorbiditas dan usia tua menunjukkan hubungan dengan Renin Angiotensin-Aldosteron-System (RAS), status vitamin D dan infeksi COVID-19. (Sepandi *et al.*, 2020) Suplementasi vitamin D menyebabkan penurunan tekanan darah pada hipertensi esensial, aktivitas renin plasma dan tingkat angiotensin II pada hiperparatiroidisme. Status vitamin D rendah dicurigai berkontribusi pada peningkatan aktivitas RAS dan tekanan darah tinggi. Vitamin D memiliki banyak fungsi dalam sistem kardiovaskular dengan memberikan efek perlindungan pada endotel, otot vaskular tot, dan sel otot jantung. Dalam meta-analisis dengan 65.994 peserta, terdapat korelasi negatif antara 25(OH)D vitamin D kadar plasma (di bawah 60 nmol/L) dan kejadian kardiovaskular. Suplementasi vitamin D memberikan efek positif pada sistem pernapasan dan sistem kardiovaskular pada peserta yang sebelumnya mengalami defisit vitamin D. (Merzon *et al.*, 2020)

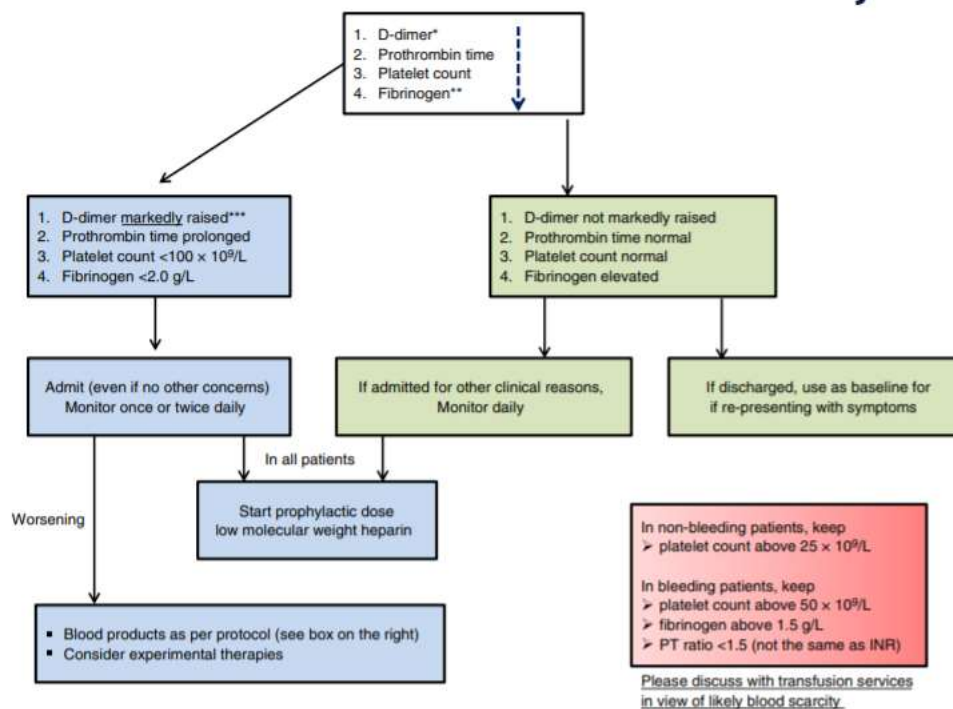
Obesitas (IMT > 30 kg/m²) sering juga dikaitkan dengan rendahnya 25(OH)D dalam plasma, sehingga dijadikan salah satu faktor risiko yang tidak tergantung usia untuk COVID-19. (King, 2020) Nilai plasma 25(OH)D yang rendah juga ditemukan pada diabetes tipe II yang dikaitkan dengan peningkatan risiko sindrom metabolik, hipertensi dan penyakit kardiovaskular. Resistensi insulin, dihubungkan dengan rendahnya kadar vitamin D. Suatu studi observasi dan intervensi menggunakan indikator metabolik dari 14 studi intervensi menunjukkan efek positif dari vitamin D. (Mousa *et al.*, 2016)

2.4.3. Vitamin D dan D-Dimer

Selain penanda umum, pemeriksaan laboratorium pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 termasuk jumlah leukosit normal atau berkurang, total limfosit berkurang, trombositopenia, peningkatan kadar serum transaminase, laktat dehidrogenase (LDH), kreatin kinase, dan mioglobin. Dari 183 pasien pneumonia yang terinfeksi SARS-CoV-2, 21 (11,5%) pasien meninggal, dan degradasi D-dimer dan fibrin yang jauh lebih tinggi. Parameter koagulasi konvensional selama infeksi pneumonia SARS-CoV-2 secara signifikan terkait dengan prognosis mereka. (Yao *et al.*, 2020)

D-dimer adalah produk akhir degenerasi cross-linked fibrin oleh aktivitas kerja plasmin dalam sistem fibrinolitik. Indikasi pemeriksaan D-dimer yaitu disseminated intravascular coagulation (DIC), deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), venous dan arterial thrombosis (VT dan AT), terapi antikoagulan dan trombolitik serta sebagai parameter tambahan pada penyakit jantung koroner, dan prediktor prognostik COVID-19.(Zhang et al., 2018)

Hasil pemeriksaan kadar D-dimer secara kuantitatif dinyatakan dalam satuan $\mu\text{g/L}$. Nilai cut off D-dimer dengan metode latex agglutination adalah $500 \mu\text{g/L}$. Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi; mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan trombus dalam tubuh. Kadar D-dimer yang normal dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding gangguan pembekuan darah sebagai penyebab dari gejala klinik yang ada.(Yao et al., 2020)



Gambar 2. 10 Algoritme tatalaksana koagulopati yang disebabkan COVID-19 berdasarkan penanda laboratorium (Thachil et al., 2020)

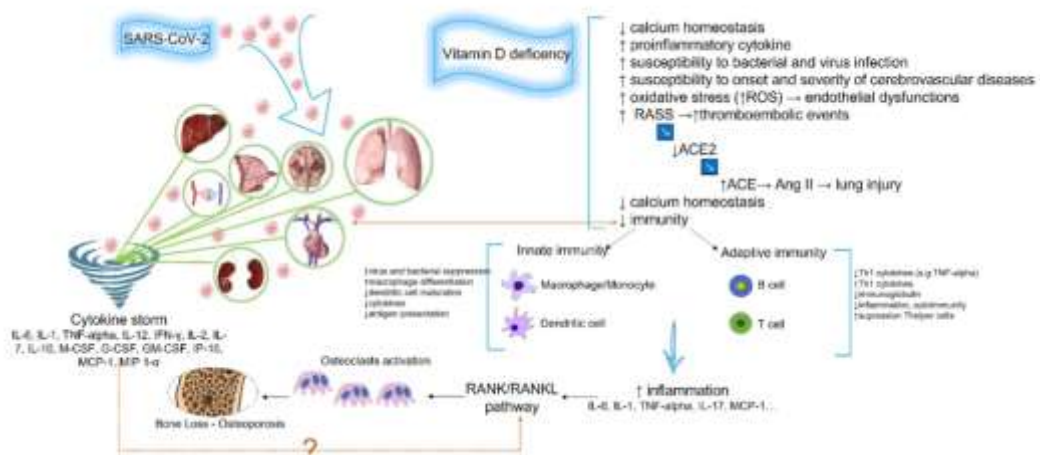
Mahenthiran *et al* turut melaporkan bahwa 16,7% (25 dari 150) pasien COVID-19 dengan ARDS yang dirawat di ICU mengalami emboli paru. Pada pasien ARDS yang tidak berhubungan dengan COVID-19, hanya 2,1% yang mengalami emboli paru.(Mahenthiran, 2020) Di samping itu, Oxley *et al* melaporkan kasus COVID-19 dengan komplikasi oklusi pembuluh darah, seperti stroke iskemik terjadi pada pasien yang berusia <50 tahun. Dari 5 pasien yang dilaporkan, pasien termuda berusia 33 tahun dengan skor rerata *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) 17.(Thachil *et al.*, 2020)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar D-dimer meningkat pada fase akut infeksi COVID-19, dan digunakan saat ini untuk menentukan tingkat keparahan penyakit yang sedang berlangsung. Trombus tersusun oleh fibrin bersama dengan trombosit, GP Ib, GP IIb/IIIa, faktor von Willebrand dan faktor jaringan (kolagen). Adanya trombus yang menyumbat aliran darah membuat tubuh akan melakukan homeostasis untuk menghancurkan trombus tersebut. D-dimer merupakan hasil akhir pemecahan fibrin oleh plasmin.(Mahenthiran, 2020) Jadi pemeriksaan D-dimer akan sangat bermanfaat baik secara langsung ataupun tidak langsung untuk mengetahui adanya pembentukan maupun pemecahan trombus. Hanya saja kelemahan dari D-dimer ini adalah tidak dapat menunjukkan lokasi terjadinya trombus. (Zhang *et al.*, 2018) Penelitian lainnya melaporkan bahwa pemberian vitamin D berhubungan terhadap kadar D-Dimer dan Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). (Musselwhite *et al.*, 2016)

Oleh karena itu, diperlukan perhatian lebih pada upaya preventif, yang dapat menurunkan risiko terinfeksi, progresifitas dan tingkat keparahan penyakit akibat hiperinflamasi yang dapat menyebabkan trombosis vaskuler dan jatuh pada koagulopati, salah satunya dengan mencapai status sufisiensi vitamin D. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) telah menerbitkan pedoman interim terhadap pengenalan dan penatalaksanaan koagulopati COVID-19. Pedoman tersebut menyorot sejumlah faktor penting yang meliputi peningkatan kadar D-dimer dan hubungannya dengan prognosis buruk, dan bahaya *late onset Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC).

2.4.4. Vitamin D dan *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR)

Peningkatan platelet dikaitkan dengan mortalitas dan dapat memprediksi prognosis selama rawat inap. (Cheung *et al.*, 2021) Peningkatan PLR menunjukkan kecenderungan berhubungan dengan perkembangan penyakit (HR 1.023, 95% CI 0.921–1,756), tetapi signifikansi statistik hilang setelah penyesuaian jenis kelamin dan usia, serta membatasi utilitas klinisnya. (Yang *et al.*, 2020)



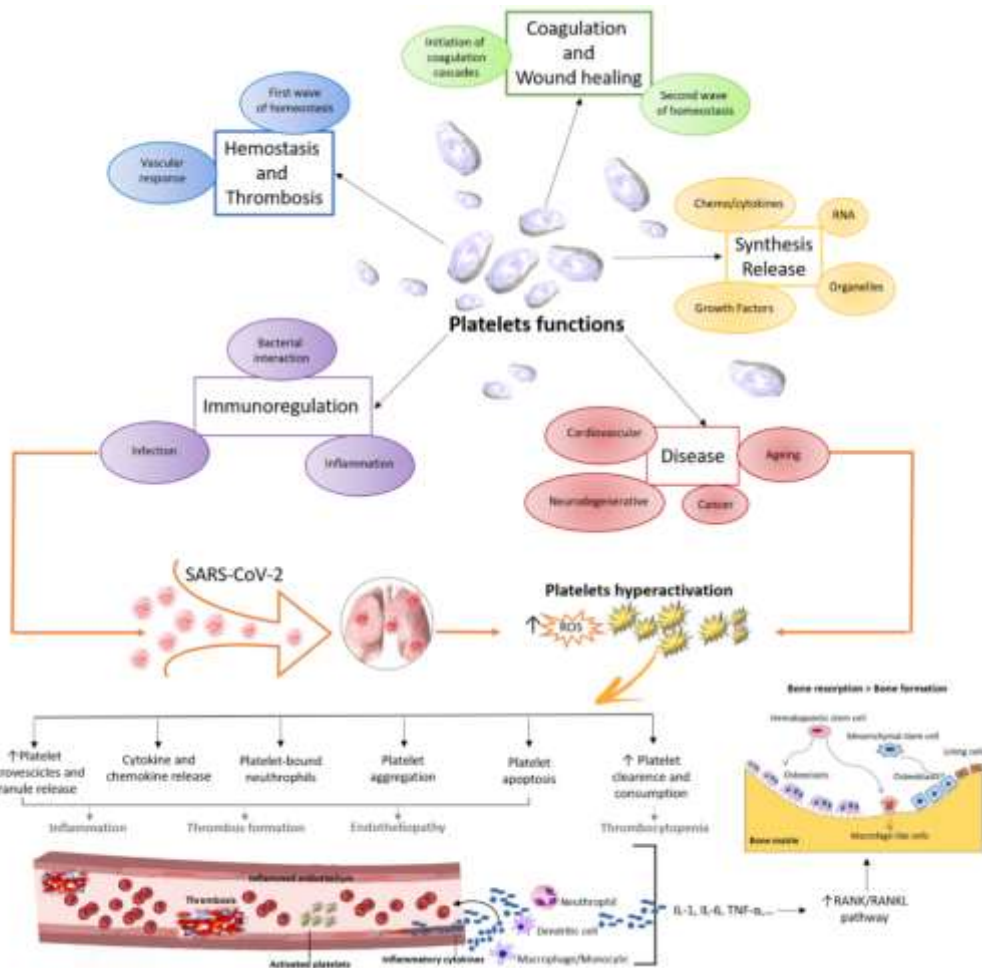
Gambar 2. 11 Hubungan COVID-19 dan Defisiensi Vitamin D Berespek terhadap Kejadian Tromboemboli
(Salamanna *et al.*, 2021)

Umpan balik antara koagulopati terkait COVID-19 dan vitamin D juga melibatkan platelet, karena defisiensi vitamin D merangsang aktivasi dan agregasi platelet serta meningkatkan fibrinolisis dan trombosis. Vitamin D dan platelet memainkan peran spesifik tidak hanya dalam koagulasi dan trombosis tetapi juga selama peradangan, disfungsi endotel, dan respon imun. Paru-paru dapat menjadi tempat pelepasan trombosit dari megakariosit yang sepenuhnya matang, penurunan atau pergantian morfologi dari kapiler paru dapat menyebabkan defragmentasi trombosit yang tidak seimbang. SARS-COV-2 juga dapat segera menginfeksi sumsum tulang, menyebabkan hematopoiesis abnormal atau respons autoimun terhadap sel darah. (Salamanna *et al.*, 2021)

Penelitian sebelumnya menunjukkan hubungan antara defisiensi vitamin D terhadap peningkatan PLR ($P < 0,001$), dan menjelaskan bahwa terdapat kaitan yang erat antara vitamin D, inflamasi, dan disfungsi endotel (Akbas *et al.*, 2016)

Pengalaman dari pasien SARS sebelumnya, menunjukkan bahwa coronavirus dapat menyebabkan trombositopenia oleh infeksi virus langsung di sel punca hematopoietik sumsum tulang melalui CD13 atau CD66a, pembentukan auto-antibodi dan kompleks imun, DIC, dan konsumsi trombosit di epitel paru. Molekul adhesi sel vaskular terlarut-1 (sVCAM-1) lebih tinggi ditemukan pada pasien SARS, yang meningkatkan sekuestrasi vaskular sehingga mengakibatkan trombosis. (Song *et al.*, 2018)

Meta-analisis sebelumnya menyatakan bahwa trombositopenia dan limfopenia berkaitan dengan COVID-19 derajat berat, sehingga meta-analisis yang dilakukan baru-baru ini menunjukkan bahwa peningkatan PLR pada pasien COVID-19 masih belum jelas. Hipotesis yang diperkirakan adalah penurunan *absolute lymphocyte counts* (ALC) jauh lebih signifikan dibandingkan penurunan trombosit akibat adanya badai sitokin yang dipicu oleh SARS-Cov-2. (Simadibrata *et al.*, 2020)



Gambar 2. 12 Gambaran Aktivitas dan Fungsi Platelet terhadap SARS-Cov-2 (Salamanna *et al.*, 2021)