

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang menyebar ke seluruh penduduk dunia sejak tahun 2019 dan disebabkan oleh infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* dengan menyerang saluran pernapasan melalui *droplet*. Awal mula terjadinya penyebaran *COVID-19* pada bulan Desember 2019 di Provinsi Hubei, Cina, tepatnya di kota Wuhan. SARS-CoV-2 kemudian menyebar ke seluruh dunia dengan cepat, sehingga pada 30 Januari 2020 *COVID-19* ditetapkan oleh *World Health Organization (WHO)* sebagai *Public Health Emergency of International Concern/ Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (PHEIC/KKMMD)*. Pada tanggal 11 Maret 2020, *COVID-19* secara resmi ditetapkan sebagai pandemi oleh Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020) Pada 17 Januari 2022, di 226 negara terdapat 326.279.424 orang terkonfirmasi positif *COVID-19* dan 5.536.609 meninggal dunia, sedangkan di Indonesia terdapat 4.272.421 penduduk kasus positif, dengan jumlah 4.119.472 yang telah pulih dan 144.174 yang meninggal dunia.

Penderita *COVID-19* terus bertambah seiring berjalannya waktu, hal ini dilaporkan pada pembaharuan informasi pada 21 Januari 2022 pukul 12.00 WIB, bahwa terdapat 4.280.248 kasus positif *COVID-19* dengan angka kematian berjumlah 144.201 kasus, namun terdapat pula peningkatan pada jumlah angka kesembuhan menjadi 4.121.928. Virus ini memiliki masa inkubasi kurang lebih 5 hingga 6 hari, terkadang dapat mencapai 14 hari. Infeksi *COVID-19* dapat berupa infeksi tanpa gejala maupun bergejala disertai dengan tingkat keparahan gejala yang berbeda, yaitu gejala ringan, sedang, dan berat. *Coronavirus disease* adalah gangguan pernapasan akut, batuk, demam $>38^{\circ}$ C, sakit tenggorokan, yang disertai riwayat bepergian ke daerah

transmisi lokal atau riwayat kontak dengan penderita *COVID-19*. (Cheng *et al.*, 2020) Pada kasus infeksi bergejala berat, pasien disarankan untuk menjalani rawat inap dikarenakan tingginya risiko terjadi komplikasi *acute respiratory distress syndrome*, pneumonia, gagal ginjal, bahkan kematian. (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Perbedaan tingkat keparahan *COVID-19* dapat diindikasikan melalui banyaknya gejala yang dialami dan tatalaksana yang perlu dilakukan untuk menanganinya. Gejala derajat ringan *COVID-19* meliputi demam $>38^{\circ}$ C, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, mudah lelah, dan tidak disertai pneumonia maupun penyakit penyerta. Untuk penanganan gejala ringan, pasien yang terinfeksi dihimbau untuk melakukan isolasi diri di rumah selama minimal 2 minggu. Pada gejala sedang, terdapat tambahan gejala seperti sesak napas, batuk yang menetap, pernapasan cepat, dan terkadang pneumonia ringan. Pada *COVID-19* derajat berat mulai muncul gejala infeksi saluran pernapasan atas berat atau pneumonia berat, serta demam $>38^{\circ}$ C yang menetap. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020) Untuk pasien dengan gejala sedang hingga berat akan dirujuk ke rumah sakit darurat maupun rumah sakit rujukan. Pasien yang telah menunjukkan gejala pneumonia atau Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) berat memerlukan bantuan pernapasan seperti ventilasi mekanik untuk membantu pernapasan pasien. (Kesehatan *et al.*, 2021)

Untuk menegakkan diagnosis *COVID-19* dapat digunakan pemeriksaan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT), yaitu dengan *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) yang berfungsi untuk mendeteksi RNA virus. Pemeriksaan penunjang lain dapat membantu mengonfirmasi tanda-tanda *COVID-19*, seperti *ultrasonography* (USG), *CT-scan thorax*, tes antigen, serta tes serologi. (Kesehatan *et al.*, 2021) *Computerised Tomography thorax* dilakukan jika hasil RT-PCR tidak dapat diberikan dalam waktu kurang dari 24 jam atau dalam kasus dengan dugaan *false-negative*. (Farfour *et al.*, 2020) Dalam pelaksanaan penegakkan diagnosis, dapat ditemukan hasil laboratorium menunjukkan limfopenia, peningkatan aminotransferase, peningkatan laktat dehidrogenase, serta pada CT scan thorax non kontras dapat ditemukan

gambaran karakteristik *COVID-19*. Selama terinfeksi *COVID-19*, pasien dapat melakukan evaluasi penanda inflamasi untuk membantu menentukan penanganan penyakit, seperti kadar *C-Reactive Protein (CRP)*, *interleukin-6 (IL-6)*, dan pemeriksaan tambahan seperti vitamin D.(Berhandus *et al.*, 2021) Pemeriksaan kadar vitamin D tidak dapat mendiagnosis *COVID-19*, namun dapat membantu menentukan tingkat keparahan infeksi *COVID-19* secara tidak langsung berdasarkan inflamasinya. Hal ini menjadikan vitamin D sebagai salah satu aspek yang saling memengaruhi terhadap keparahan gejala *COVID-19*.

Infeksi *COVID-19* dapat ditangani dengan dua jenis terapi, yaitu terapi definitif dan terapi suportif (Berhandus *et al.*, 2021). Untuk terapi suportif, dapat diberikan asupan vitamin dan mineral yang tinggi guna meningkatkan daya tahan tubuh manusia, salah satunya seperti meningkatkan asupan vitamin D. Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang memiliki peran utama dalam menjaga keseimbangan kalsium pada tubuh. Vitamin D dibentuk di dalam kulit ketika terpapar radiasi *Ultraviolet-B (UV-B)* di bawah sinar matahari.(Pilz *et al.*, 2018a) Asupan vitamin D juga dapat dipenuhi melalui makanan seperti ikan dan daging.(Saxena *et al.*, 2022) Vitamin D dikenal sebagai *immunomodulator* yang bekerja memengaruhi respon imun bawaan dan imun adaptif, serta menghambat sekresi pro-inflamasi, sehingga vitamin D dapat membantu mengurangi gejala infeksi saluran pernapasan.(Saxena *et al.*, 2022) Akibat peran tersebut, vitamin D juga berperan sebagai salah satu terapi untuk mencegah inflamasi infeksi SARS-CoV-2 memburuk.

Vitamin D memiliki peranan yang penting bagi tubuh kita, namun tingginya tingkat defisiensi vitamin D merupakan salah satu masalah kesehatan global sejak lama, dimana defisiensi vitamin D (kadar <30 nmol/L) dan potensi kekurangan vitamin D (kadar 30-50 nmol/L) memengaruhi hampir 1 miliar populasi di dunia.(Pfothenauer and Shubrook, 2017) Penurunan kadar vitamin D di bawah normal seringkali dihubungkan dengan penurunan fungsi paru akibat meningkatnya risiko infeksi saluran pernapasan.(Saxena *et al.*, 2022) Dalam suatu studi kohort terhadap 489 pasien yang telah diukur kadar vitamin D sebelum pengujian *COVID-19*, risiko munculnya kasus positif

COVID-19 adalah 1,77x lebih besar pada pasien dengan status defisiensi vitamin D dari pasien dengan status kadar vitamin D yang cukup.(Meltzer *et al.*, 2020) Berdasarkan hasil uji tersebut, terdapat dugaan adanya korelasi antara kadar vitamin D yang rendah dengan beratnya infeksi *COVID-19*, dan bahwa pemberian suplemen vitamin D dapat membantu menurunkan risiko serta keparahan gejala *COVID-19*.

Dikarenakan tingginya angka defisiensi vitamin D dunia dan kasus positif *COVID-19* yang terus bertambah dengan gejala yang semakin memburuk, maka perlu dilakukan penelitian perbandingan kadar vitamin D pada pasien *COVID-19* gejala ringan, sedang, berat.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah terdapat perbedaan rerata kadar vitamin D pada pasien *COVID-19* gejala ringan, sedang, dan berat.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar vitamin D dalam darah pada pasien *COVID-19* dengan gejala ringan, sedang, berat.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat akademik

Memperluas wawasan dunia kedokteran mengenai pengaruh kadar vitamin D terhadap keparahan gejala yang dialami pasien *COVID-19*

1.4.2 Manfaat praktis:

Memberikan informasi kepada masyarakat umum, khususnya pengemban ilmu dan peneliti dalam bidang yang berkaitan, bahwa kadar vitamin D berpengaruh dalam keparahan gejala yang dialami pasien *COVID-19*

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Vitamin D yang disebut juga *calciferol* merupakan suatu substansi *immunomodulator*, yang secara utama didapatkan melalui paparan sinar matahari dan asupan makanan. Saat diperoleh dari sinar matahari, vitamin D bersifat inaktif dan harus melewati beberapa proses konversi, yaitu menjadi *calcidiol* [25(OH)D] dan setelah itu menjadi *calcitriol* [1,25(OH)2D]. (Saxena *et al.*, 2022) Di dalam sel, vitamin D akan berikatan dengan *nuclear Vitamin D Receptors* (VDRs) dan sel-sel imun (sel dendritik, monosit, makrofag, sel T, dan sel B), sehingga mampu mengubah 25-hydroxy Vitamin D [25(OH)D] menjadi bentuk aktif 1,25-(OH)2D. VDR yang aktif selanjutnya bergabung satu sama lain menyebabkan translokasi kompleks ke nukleus untuk

memodifikasi ekspresi gen, termasuk untuk produksi sitokin. (Mohan *et al.*, 2020) Kompleks juga akan menginduksi produksi peptida antimikroba, yaitu β - defensin dan cathelicidin yang berperan sebagai antibiotik alamiah serta sebagai *signalling molecules* yang mengaktivasi sel inang dalam pertahanan tubuh. (Gunawan and Effendi, 2019) Kadar vitamin D dihitung melalui konsentrasi serum 25(OH)D.

Penularan *COVID-19* melalui droplet diawali dengan infeksi virus pada sel epithelial yang berada di saluran pernapasan, kemudian berkoloni dan menginfiltrasi *nasal-associated lymphoid tissue, bronkus-associated lymphoid tissue, mucosa-associated lymphoid tissue* (NALT, BALT, MALT). Virus Corona disusun oleh 4 struktur protein, antara lain protein *Spike* (S), protein *Membrane* (M), protein *Envelope* (E), dan protein *Nucleocapsid* (N). Protein *Spike* yang berada di permukaan virus akan berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE2) yang berada di hidung dan saluran pernapasan sel inang. Hal tersebut menyebabkan respon inflamasi yang memicu pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi sehingga menyerang paru-paru dan organ vital lainnya. Selain protein S, protein N pada virus corona bertugas untuk memicu pelepasan sitokin inflamasi seperti *Interleukin-1-alpha, interleukin-1-beta, interleukin-17, interleukin-18*, dan *Tumor Necrosis Factor alpha* yang merupakan penyebab keparahan gejala dan komplikasi pada infeksi *COVID-19*. Kasus *COVID-19* yang semakin parah dapat berkomplikasi menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

Vitamin D dikenal memiliki peran sebagai *inhibitor* sekresi sitokin pro-inflamasi yang meningkat akibat respon inflamasi dan dapat memanipulasi reseptor-reseptor *ACE2* agar tidak terjadi penyebaran gejala virus penyebab infeksi semakin meluas. Hal ini dikarenakan vitamin D adalah agen *immunomodulator*.(Saxena *et al.*, 2022) Vitamin D sebagai terapi *immunomodulator* konvensional dianalogikan seperti “pedang dua arah”, dikarenakan cara kerjanya yang dapat menekan respon imun adaptif serta meningkatkan respon imun bawaan sebagai fungsi dominannya.(Mohan *et al.*, 2020) Dengan menurunnya *acquired immunity*, maka jumlah sel leukosit

(neutrophil, limfosit) yang menyebabkan produksi sitokin inflamasi juga akan menurun. Selain itu, vitamin D akan menguatkan *innate immunity*, sehingga pertahanan sel inang seperti fagosit, *epithelial barrier*, *Natural Killer cells* akan meningkat, hal tersebut akan meminimalisir risiko tubuh terinfeksi *COVID-19*. Fungsi vitamin D sebagai *immunomodulator* secara teori dapat mengurangi tingkat keparahan inflamasi pada *COVID-19*. Hal tersebut menunjukkan bahwa tingkat keparahan gejala *COVID-19* berhubungan dengan kadar vitamin D di dalam tubuh pasien, sehingga pemeriksaan kadar vitamin D dapat menjadi salah satu uji yang digunakan untuk menentukan keadaan inflamasi *COVID-19*. Berdasarkan penjelasan tersebut, muncul hipotesa bahwa vitamin D berpengaruh terhadap tingkat keparahan gejala dari penderita *COVID-19*, dan begitu pula sebaliknya.

1.5.2 Hipotesis

Terdapat perbedaan rerata kadar vitamin D pada minimal sepasang kelompok gejala pasien *COVID-19*.