

Judul : Defisiensi Vitamin D Pasien COVID-19 Gejala Berat Disertai Manifestasi Neurologis

Jurnal : eJKI (2022)

1. Submission

eJournal Kedokteran Indonesia

Submit an Article

1. Start 2. Upload Submission 3. Enter Metadata 4. Confirmation 5. Next Steps

Section

Evidence-based Case Report

*Articles must be submitted to one of the journal's sections. **

Submission Requirements

You must read and acknowledge that you've completed the requirements below before proceeding.

- The submission material has not been previously published and the author(s) have not transferred elsewhere any rights of the article.
- The author(s) have ensured the manuscript complies with the eJKI instructions for authors and the template.
- The submission file is in Microsoft Word document file format.
- No personal information (description, photograph, or pedigree) has been disclosed by the author(s) that may make the identity of the study participant(s) recognizable. If photographs of the study participant(s) are essential and indispensable as scientific information, the author(s) have received consent in writing, and this has been clearly stated.
- In the case of experimenting on humans, the author(s) have certified that the process of the research is in accordance with the ethical standards of the Helsinki declaration and those of the domestic and foreign committees that preside over human experiments. In the case of experimenting on animals, the author(s) have certified that the domestic and foreign guidelines related to experiments on animals in a laboratory have been followed. The research ethics protocol approval number must be written down.

Hello,

The manuscript, "DEFISIENSI VITAMIN D PADA COVID-19 GEJALA BERAT DISERTAI NEUROLOGIS : LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI" has been submitted to eJournal Kedokteran Indonesia.

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Secretariat of eJournal Kedokteran Indonesia

Secretariat of eJournal Kedokteran Indonesia
Departemen Parasitologi FKUI
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Pusat

ejki.fkui@ui.ac.id

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI

DEFISIENSI VITAMIN D PADA COVID-19 GEJALA BERAT DISERTAI NEUROLOGIS: LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI

Running title: DEFISIENSI VITAMIN D PADA COVID-19

Abstrak

Saat infeksi COVID-19 menjadi pandemi ketiga dan terluas di dunia, studi mengenai tatalaksana preventif dan kuratif COVID-19 mendadak sangat dibutuhkan. Studi sebelumnya menunjukkan kemungkinan Vitamin D sebagai profilaksis dan terapi untuk COVID-19, terutama di mana hipovitaminosis D sering terjadi. Studi ini memuat dua kasus terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta Indonesia dan data tentang tanda, gejala klinis serta pemeriksaan laboratoriumnya termasuk status vitamin D, diukur menggunakan metode laboratorium standar yang keduanya menunjukkan hasil defisiensi vitamin D pada kedua kasus COVID-19 tersebut. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status Vitamin D dengan tingkat keparahan COVID-19. Pencarian literatur dilakukan di database PubMed, CENTRAL, EbscoHost dan ProQuest dengan kata kunci : 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. Didapatkan satu artikel terkini yang mempresentasikan kasus studi ini, yaitu studi kohort yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara defisiensi vitamin D dengan tingginya risiko infeksi dan derajat keparahan COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Defisiensi Vitamin D, Vitamin D rendah

VITAMIN D DEFICIENCY IN SEVERE COVID-19 SYMPTOMS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATION: EVIDENCE-BASED CASE REPORT

Abstract

As the COVID-19 infection emerges to be the third and most extensive pandemic in this world, sudden need of researches regarding its preventive and curative management raises. Vitamin D, especially in deficient subjects, has been shown to be a prophylaxis and therapy for COVID-19. This study is a report of two confirmed cases of COVID-19 in Bethesda Hospital Yogyakarta Indonesia and its data of clinical symptoms, clinical signs, and laboratory examinations including vitamin D status, measured by a standardized laboratory method which deficiency of Vitamin D was found in both cases of COVID-19. This evidence-based case report examined the association between Vitamin D status and COVID-19 severity. A literature search was done on PubMed, CENTRAL, EbscoHost and ProQuest database with keywords : 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. We found a valid and recent article which includes a cohort study that showed a significant association between Vitamin D deficiency and higher risk along with severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Low Vitamin D

Pendahuluan

Pada Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menyatakan adanya pandemi global dikarenakan infeksi coronavirus, yang kemudian penyakit tersebut dikenal dengan nama COVID-19. Kasus infeksi pertama dilaporkan dari Wuhan, China pada akhir 2019 dan menyebar ke seluruh negara di dunia¹ tanpa terkecuali. Negara–negara dengan dengan kepadatan penduduk tinggi merupakan daerah yang sangat terdampak COVID-19, dengan insidensi kasus di Indonesia melonjak sebagai gelombang kedua pada Juni dan Juli 2021. Angka mortalitas di Indonesia adalah yang tertinggi di Asia Tenggara².

Manifestasi neurologi umum dijumpai pada pasien COVID-19³ dipicu oleh patomekanisme COVID-19 sendiri⁴. Manifestasi neurologi yang paling umum dijumpai adalah nyeri kepala, ensefalopati, anosmia, hilangnya kemampuan mengecap (*dysgeusia*), dan gangguan vaskular⁵ dimana adanya manifestasi neurologi berhubungan dengan tingkat keparahan dan prognosis yang lebih buruk^{3,5}.

Penelitian terdahulu menunjukkan manfaat vitamin D sebagai antioksidan dan peningkatan respon imunitas seluler⁶ dan memiliki manfaat untuk menghambat kerja sitokin pro inflamasi serta blokade signal angiopietin (Ang)-2-Tie-2 pada jalur Renin-Angiotensin^{7,8}. Selain itu, telah diteliti mengenai manfaat vitamin D dalam supresi sitokin dan mengurangi keparahan distress nafas pada pasien COVID-19^{9,10}. Data meta analisis sebelumnya meunjukkan manfaat pemberian vitamin D2/D3 oral hingga dosis 2000 IU perhari adalah aman dan memiliki efek protektif terhadap infeksi saluran nafas¹¹.

Hingga saat ini, tidak ada agen teraupetik spesifik yang secara meyakinkan terbukti bermanfaat sebagai terapi COVID-19. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya potensi manfaat terapi vitamin D untuk pencegahan dan mengurangi tingkat keparahan COVID-19. Kami melaporkan 2 kasus COVID-19 dengan gejala berat dan manifestasi neurologi yang menunjukkan defisiensi vitamin D.

Kasus Klinis

Laporan 2 kasus dengan konfirmasi COVID-19 berdasar pada pemeriksaan PCR di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Data karakteristik demografik, klinis, radiologik, dan laboratorik ditampilkan pada Tabel 1. Pemeriksaan kadar vitamin D dilakukan dalam waktu 24 jam sejak pasien masuk rumah sakit, kemudian pasien tetap diamati sampai keluar rumah sakit. Data gejala klinik dan laboratorik diperoleh dari rekam medik elektronik. Pasien dirawat akibat gejala pernafasan (sesak) dan desaturasi dengan manifestasi gejala neurologi.

Pengambilan data laboratorium dan radiologi dilakukan dalam rentang waktu 24 jam pasien masuk RS. Data radiologi untuk pneumonia dan *ground glass opacity* ditetapkan oleh dokter spesialis radiologi. Pengukuran kadar vitamin D menggunakan VIDAS 25(OH)D (bioMerleux Marcy l'Etoile France) untuk Vitamin D2 dan DE3 dengan *Enzyme Linked Fluorescence Assav*. Penukuran nilai serum 25(OH)D dengan teknik *enzyme immunoassavs* untuk

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

merupakan pertanyaan terkait kausalitas/ *harm*. Komponen PECO (*Population-Exposure-Comparison-Outcome*) pertanyaan klinik tersebut adalah sebagai berikut:

- (1) Populasi : pasien dengan COVID-19;
- (2) Eksposur: kadar vitamin D rendah,
- (3) Perbandingan : kadar vitamin D normal, dan
- (4) Luaran : keparahan COVID-19.

Studi kausalitas observasional dengan hirarki tertinggi adalah kohort. Pelacakan pustaka akan difokuskan pada desain kohort (*level of evidence 2A*).

Tabel 1. Data demografik, klinis, dan laboratorik pada pasien COVID-19 *confirmed* dengan manifestasi gejala neurologis

| | Pasien 1 | Pasien 2 |
|---|---|--|
| Usia | 59 | 61 |
| Jenis kelamin | Laki-laki | Perempuan |
| Gejala | Anosmia, demam, nyeri kepala, nyeri seluruh tubuh | Anosmia, nyeri kepala, delirium, demam |
| Komorbid | Pasca stroke iskemik, hipertensi | Pasca stroke iskemik, hipertensi, diabetes |
| Kadar vitamin D (ng/mL) | <8.1 | 10.6 |
| Status Vitamin D | Defisiensi | Defisiensi |
| Hemoglobin (g/dL) | 12.4 | 16 |
| White Blood Cell ($10^3/\mu\text{l}$) | 11.80 | 12.14 |
| Red Blood Cell ($10^6/\mu\text{l}$) | 3.94 | 5.14 |
| Platelets ($10^3/\mu\text{l}$) | 251 | 174 |
| Lymphocyte (%) | 14.0 | 16.8 |
| NLR | 20,3 (meningkat) | 18,9 (meningkat) |
| CRP | 26 (meningkat) | 32 (meningkat) |
| D-Dimer | 1812 (meningkat) | 1450 (meningkat) |
| Ro thorax | Pneumonia bilateral | Pneumonia bilateral |

Evidence research strategy/ (Strategi Penelusuran bukti/ pelacakan Pustaka)

Pelacakan Pustaka dilakukan pada database PubMed, CENTRAL, EbscoHost, dan ProQuest. Kata kunci yang dimasukkan adalah: *vitamin D, deficiency, status, covid-19, severity, risk factor*. Setelah pemeriksaan duplikasi dan eliminasi dengan *endnote*, dilakukan penapisan tahap pertama dengan membatasi pencarian pada artikel dengan karakteristik sebagai berikut : berbahasa Inggris, pada manusia, dan terbit lima tahun terakhir. Penapisan tahap 1 mendapatkan 37 artikel. Berdasar pada hirarki bukti ilmiah yang terbaik dan terkini untuk studi observasional, maka pembatasan lebih lanjut akan dilakukan hanya untuk penelitian dengan desain kohort dan terbit tahun 2021.

Penapisan tahap kedua dilakukan dengan memasukkan kriteria kohort dan dapat diakses *full text* diperoleh 4 artikel. Dengan menentukan desain terbaik dan jumlah subjek, maka dipilih satu artikel untuk telaah lebih lanjut yaitu: "Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease"¹².

Hasil Penelusuran Bukti

Penelitian Demir, et al¹² dilakukan pada 487 subjek yang ditelaah dengan metode kohort retrospektif. Di awal penelitian dibagi 4 kelompok berdasar pada kadar vitamin D, yaitu: Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah (<10 ng/ml) lebih umum dijumpai secara bermakna pada pasien COVID-19 dibanding pasien non COVID-19 (44% VS 31%). Pada kelompok dengan konfirmasi COVID-19, kelompok dengan nilai

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

vitamin D >30 ng/ml secara bermakna memiliki kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) yang lebih rendah, gambaran paru-paru yang lebih baik, dan rawat hari inap yang lebih pendek. Tabel 2 menunjukkan ringkasan bukti ilmiah penelitian tersebut.

Tabel 2. Ringkasan Hasil Pelacakan Pustaka

| Nama (tahun) | Metode | Subjek | Hasil |
|-----------------------------------|---------------------|---|---|
| Demir, et al (2021) ¹² | Kohort retrospektif | 487 subjek dengan data vitamin D sebelum terdiagnosis COVID-19, diikuti berdasarkan pada status vitamin D | Subjek dengan kadar vitamin D yang rendah (<10 ng/ml) lebih berisiko terkena COVID-19 (44% VS 31%). Pada kelompok terkonfirmasi COVID-19, kelompok dengan nilai vitamin D >30 ng/ml secara bermakna memiliki kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) yang lebih rendah, gambaran paru-paru yang lebih baik, dan rawat hari inap yang lebih pendek. |

Telaah kritis suatu artikel *harm* dimulai dengan menilai validitas artikel, penting atau tidaknya artikel tersebut, dan apakah hasil penelitian dapat diterapkan dalam praktek klinik. Pertanyaan pertama untuk menilai apakah artikel tersebut valid atau tidak adalah "apakah kelompok pasien didefinisikan dengan cara yang serupa dalam segala aspek kecuali dalam hal paparan kausa?". Jawaban pertanyaan ini adalah dengan mencari kata kunci kohort. Pertanyaan kedua adalah "apakah paparan dan luaran klinik diukur dengan cara yang sama antara kedua kelompok (bisa objektif ataupun tersamar)?" Bila paparan dan luaran bersifat objektif (misal: kematian atau data lab), maka penyamaran tidak perlu. Bila *outcome* klinik bersifat subjektif (misal: rasa nyeri, cemas, depresi), maka penyamaran (*blinding*) diperlukan. Penyamaran diperlukan untuk mencegah bias pengukuran dan pengukur^{13,14}.

Tabel 3. Daftar Tilik Telaah Kritis untuk Artikel *Harm*

| Apakah Hasil dari Studi <i>Harm</i> ini valid? | |
|---|---|
| Apakah ada kelompok pasien yang dijabarkan secara jelas, yang sama dalam berbagai hal selain daripada eksposur terhadap pengobatan atau penyebab yang lain? | Ya, studi kohort retrospektif |
| Apakah pengobatan/eksposur dan <i>outcome</i> klinis diukur dengan cara yang sama pada kedua kelompok (assesmen <i>outcome</i> baik secara obyektif maupun disamarkan terhadap eksposur)? | Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR |
| Apakah <i>follow-up</i> pasien pada penelitian ini cukup lama dan tuntas? | Ya, kurang lebih 1 tahun, data lengkap |
| Apakah hasilnya memuaskan untuk sebagian "tes diagnostik untuk sebab-akibat"? | |
| Apakah jelas bila eksposur mendahului onset dari <i>outcome</i> ? | Ya, karena studi kohort |
| Apakah ada gradien <i>dose-response</i> ? | Ya, semakin rendah kadar vitamin, semakin berisiko COVID-19 |
| Apakah ada bukti positif dari penelitian " <i>de challenge-rechallenge</i> "? | Tidak ada |
| Apakah hubungan/ <i>association</i> dari studi ke studi konsisten? | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada |
| Apakah hubungan tersebut masuk akal secara biologis ? | Ya, mekanisme jelas |
| Apakah hasil yang valid dari studi <i>harm</i> ini penting ? | |
| Apakah ukuran besaran untuk hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Ya |
| Apakah estimasi keakuratan hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Ya, data presisi, nilai SD kecil |

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

Diskusi

Hingga saat ini, belum ada terapi preventif dan kuratif spesifik untuk penanganan COVID-19 selain penanganan simptomatik. Perbaikan gejala dan prognosis diyakini didapatkan dari suplementasi berbagai zat, termasuk antioksidan dan imunomodulator¹⁵. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen yang terbukti meningkatkan risiko dan keparahan COVID-19¹².

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang dapat disintesis melalui konversi *dehydrocholesterol* di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet B (UVB) dan dapat juga diperoleh dari sumber makanan¹⁶. Vitamin D berperan dalam sistem imunitas bawaan dan adaptif. Pada imunitas bawaan, vitamin D berperan dalam menginduksi pelepasan peptida antimikroba (*cathelicidin* dan *defensin*) dan menjaga integritas kait antar sel (*cell junction*). Pada imunitas adaptif, vitamin D mempunyai aktivitas imunomodulator dengan mensupresi respons *T helper type-1* (Th1), menurunkan sitokin proinflamasi, dan mempercepat induksi sel *T regulator*, sehingga berperan dalam menurunkan badai sitokin dimana pada patogenesis COVID-19, badai sitokin berpengaruh pada progresivitas perburukan penyakit^{17,18}. Vitamin D juga memberi efek terapeutik pada tubuh sebagai neuroprotektor, menurunkan stress oksidatif, dan mengembalikan fungsi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAS)¹⁹ yang terganggu pada patogenesis COVID-19 dengan manifestasi gangguan neurovaskular⁴.

Sebelumnya, telah diteliti korelasi vitamin D dengan berbagai gangguan sistem pernafasan yang menunjukkan hasil bervariasi, baik korelasi negatif²⁰ maupun positif^{11,21} dimana kadar 25(OH)D lebih dari 30 ng/ml dapat menurunkan risiko infeksi virus Epstein-Barr, Herpes Zooster, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), campak, dan Ebola²¹.

Berbagai kajian dan penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko terinfeksi dan keparahan COVID-19. Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada populasi lanjut usia, pasien dengan hipertensi, diabetes, dan obesitas yang semuanya terkait dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19^{17,18}. Suplementasi vitamin D berhubungan kausatif dengan penurunan insidensi dan tingkat keparahan dari berbagai infeksi virus terutama COVID-19, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi Vitamin D yang optimal dapat menurunkan risiko infeksi dan dipertimbangkan menjadi salah satu terapi COVID-19 agar prognosis baik^{9,21}. Risiko mengalami gejala berat COVID-19 meningkat seiring dengan menurunnya kadar 25(OH)D dalam tubuh. Sebaliknya, gejala ringan COVID-19 cenderung dialami oleh pasien COVID-19 dengan kadar 25(OH)D optimal²². Beberapa studi juga menunjukkan bahwa konsumsi vitamin D hingga 4.000 IU/hari dapat menurunkan risiko infeksi pernapasan, Beberapa peneliti mempertimbangkan rekomendasi peningkatan dosis vitamin D hingga 4.000 IU/hari untuk dapat memberikan perlindungan terhadap COVID19¹⁵.

Kesimpulan

Telah dilaporkan 2 kasus COVID-19 dengan gejala berat yang mengalami defisiensi vitamin D. Kajian Pustaka menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independent untuk COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020/01/24. 2020 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945>
2. Satgas Covid-19. Peta Sebaran Covid-19 [Internet]. Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19. 2020. p. 1–7. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
3. Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. "Neurological manifestations of

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

- COVID-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2020;2(1):51. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7>
4. Padda I, Khehra N, Jaferi U, Parmar MS. The Neurological Complexities and Prognosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2025–36.
 5. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 May 29;11:565. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574250>
 6. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015 May;7(6):4240–70.
 7. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017 Jan;27(1).
 8. Arboleda JF, Fernandez GJ, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-mediated attenuation of miR-155 in human macrophages infected with dengue virus: Implications for the cytokine response. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2019 Apr;69:12–21.
 9. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):1–19.
 10. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J*. 2020 Apr;113(4):58.
 11. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356.
 12. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol*. 2021;93(5):2992–9.
 13. Dans AL, Dans LF, Silvestre MAA. Evaluation of Articles on Harm. In *Painless Evidence-Based Medicine* [Internet]. 2nd ed. Dans AL, Dans LF, Silvestre MAA, editors. Wiley-Blackwell; 2017. 58–73 p. Available from: <https://www.wiley.com/en-id/Painless+Evidence+Based+Medicine,+2nd+Edition-p-9781119196242>
 14. Provost SE. Book Review: Straus, S. E., Richardson, W. S., Glasziou, P., & Haynes, R. B. (2005). *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM* (3rd ed.). Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone, ISBN: 0-443-07444-5. *Res Soc Work Pract* [Internet]. 2007 Jun 4;17(4):521–2. Available from: <https://doi.org/10.1177/1049731506296167>
 15. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, et al. COVid-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1–10.
 16. Dancer RCA, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70(7):617–24.
 17. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar;311(5768):1770–3.
 18. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020;32(7):1195–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
 19. Cárdenas-Rodríguez N, Bandala C, Vanoye-Carlo A, Ignacio-Mejía I, Gómez-Manzo S, Hernández-Cruz EY, et al. Use of antioxidants for the neuro-therapeutic management of covid-19. *Antioxidants*. 2021;10(6):1–33.
 20. Robertsen S, Grimnes G, Melbye H. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and symptoms of respiratory tract infection in a Norwegian population: the Tromsø Study. *Public Health Nutr* [Internet]. 2013/05/09. 2014;17(4):780–6. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/association-between-serum-25hydroxyvitamin-d-concentration-and-symptoms-of-respiratory-tract-infection-in-a-norwegian-population-the-tromso-study/D85AB807EB809944789A4A753D3F208D>
 21. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What can we do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci* [Internet]. 2020;7(3):432–8. Available from: www.ejbps.com432
 22. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electron J*. 2020;2019(082):1–9.

2. Review

Messages

Note

Yth. Penulis

Bersama ini kami lampirkan hasil review naskah. Mohon agar naskah diperbaiki sesuai dengan masukan dari reviewer paling lambat tanggal 3 Maret 2022 dan menandatangani form etik yang kami kirimkan pada diskusi sebelumnya.

Terima kasih

 [EBCR_315-review.docx](#)

- ▶ Selamat malam,
Berikut saya selaku perwakilan penulis izin lampirkan form etik beserta revisi naskah kami.
Berdasarkan editor message ini (yang terbaru) yang diberikan maka penulis izin submit sebelum tanggal 3 Maret; bukan sebelum 1 Maret seperti editor message sebelumnya.
Terima kasih banyak

 [Manuscript no template changed.docx](#)

 [surat-pernyataan-etika-penulis-2022.pdf](#)

 [manuscript revised.docx](#)

Tabel 1. Data demografik, klinis, dan laboratorik pada pasien COVID-19 confirmed dengan manifestasi gejala neurologis

| | Pasien 1 | Pasien 2 |
|--|---|--|
| Usia | 59 | 61 |
| Jenis kelamin | Laki-laki | Perempuan |
| Gejala | Anosmia, demam, nyeri kepala, nyeri seluruh tubuh | Anosmia, nyeri kepala, delirium, demam |
| Komorbid | Pasca stroke iskemik, hipertensi | Pasca stroke iskemik, hipertensi, diabetes |
| Kadar vitamin D (ng/mL) | <8,1 | 10,6 |
| Status Vitamin D | Defisiensi | Defisiensi |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,4 | 16 |
| White Blood Cell (10 ⁹ /µl) | 11,80 | 12,14 |
| Red Blood Cell (10 ⁹ /µl) | 3,94 | 5,14 |
| Platelets (10 ⁹ /µl) | 251 | 174 |
| Lymphocyte (%) | 14,0 | 16,8 |
| NLR | 20,3 (meningkat) | 18,9 (meningkat) |
| CRP | 26 (meningkat) | 32 (meningkat) |
| D-Dimer | 1812 (meningkat) | 1450 (meningkat) |
| Ro thorax | Pneumonia bilateral | Pneumonia bilateral |

Rumusan masalah

Kedua kasus menunjukkan gambaran radiologi pneumonia, dan membutuhkan suplementasi oksigen *high flow* karena desaturasi. Nilai rasio neutrophil limfosit, D-Dimer, dan CRP menunjukkan angka yang tinggi. Ketiganya adalah prediktor inflamasi fase akut yang mengindikasikan keparahan penyakit^{3,5}. Kedua kasus menunjukkan kadar vitamin D yang sangat rendah (<8 ng/dL), sehingga muncul pertanyaan "apakah kadar vitamin D yang rendah merupakan faktor prediktor keparahan pada pasien dengan COVID-19?". Pertanyaan klinik ini merupakan pertanyaan terkait kausalitas/ *harm*. Komponen PECO (*Population-Exposure-Comparison-Outcome*) pertanyaan klinik tersebut adalah sebagai berikut:

- (1) Populasi : pasien dengan COVID-19;
- (2) Eksposur: kadar vitamin D rendah,
- (3) Pembanding : kadar vitamin D normal, dan
- (4) Luaran : keparahan COVID-19: sedang dan berat.

Studi kausalitas observasional dengan hirarki tertinggi adalah kohort. Pelacakan pustaka akan difokuskan pada desain kohort (*level of evidence 2A*).

Commented [U2]: Sebaiknya tabel ini ada di bawah penjelasan 'Kasus Klinis', sebelum 'Rumusan Masalah'

Moved (insertion) [1]

Deleted: pertanyaan hubungan kausatif. Pertanyaan klinik yang muncul adalah

Commented [U4]: Efek 'harmful' tidak selalu menggambarkan kausalitas.

Commented [U5]: Apa batasan keparahan yang dipakai? COVID sedang-berat-kritis? Kematian? Ataukah seluruhnya?

Deleted: ringan,

Deleted: .

Deleted:

Moved up [1]: Tabel 1. Data demografik, klinis, dan laboratorik pada pasien COVID-19 confirmed dengan manifestasi gejala neurologis

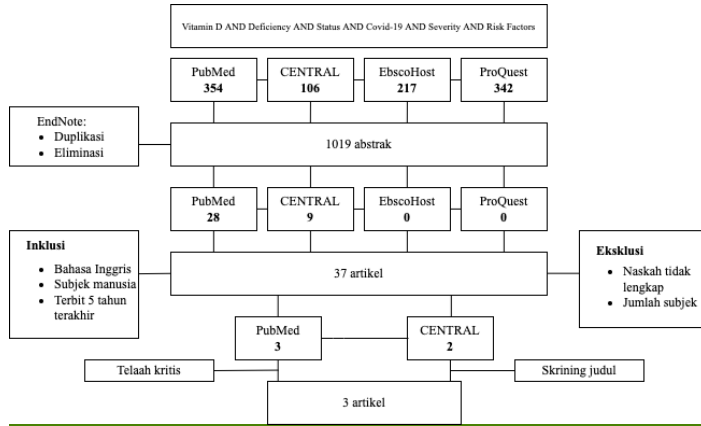
Deleted: 1

... [1]

Formatted: Indent: Left: 0 cm

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

Strategi Penelusuran Pustaka



Gambar 1. Flowchart alur pelacakan Pustaka

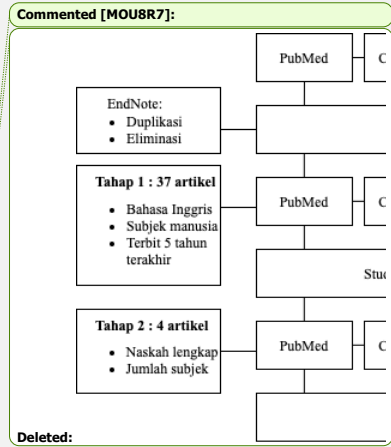
Pelacakan Pustaka dilakukan pada awal bulan Oktober 2021 dan dilakukan pada database PubMed, CENTRAL, EbscoHost, dan ProQuest. Kata kunci yang dimasukkan adalah: *vitamin D, deficiency, status, covid-19, severity, risk factor*. Dilakukan pembatasan literatur untuk mengeliminasi dan menghindari duplikasi dengan menggunakan EndNote. Kriteria inklusi literatur yaitu berbahasa Inggris, subjek penelitian manusia, dan terbit maksimal 5 tahun terakhir. Eksklusi yaitu dengan menentukan desain terbaik, kelengkapan naskah dan jumlah subjek sehingga menghasilkan 3 artikel: penelitian oleh Demir et al(13), Mariani et al(14), dan Singh et al(15). Setelah melakukan telaah kritis mengenai *validity, relevance dan applicability*, didapatkan 1 artikel yaitu "Vitamin D Deficiency is Associated with Positivity and Severity of the Disease" oleh Demir, et al (2021).

Hasil Penelusuran Pustaka

Tabel 2 menunjukkan ringkasan bukti ilmiah penelitian tersebut.

Tabel 2. Ringkasan Hasil Pelacakan Pustaka

| Nama (tahun) | Metode | Subjek | Hasil |
|---------------------------|----------------------------------|---|--|
| Demir, et al (2021)(13) | Kohort retrospektif | 487 subjek dengan data vitamin D sebelum terdiagnosis COVID-19, diikuti berdasarkan pada status vitamin D | Subjek dengan kadar vitamin D rendah (<10 ng/ml) lebih berisiko terkena COVID-19 (44% VS 31%). Pada kelompok terkonfirmasi COVID-19, kelompok dengan nilai vitamin D >30 ng/ml secara bermakna memiliki kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) yang lebih rendah, gambaran paru-paru yang lebih baik, dan rawat hari inap yang lebih pendek. |
| Mariani, et al (2021)(14) | Studi ekologi/ korelasi populasi | Data penduduk di 46 negara | Terdapat hubungan antara prevalensi defisiensi vitamin D di populasi dengan meningkatnya risiko terinfeksi COVID-19. |



Commented [MOU8R7]:

EndNote:
• Duplikasi
• Eliminasi

Tahap 1 : 37 artikel
• Bahasa Inggris
• Subjek manusia
• Terbit 5 tahun terakhir

Tahap 2 : 4 artikel
• Naskah lengkap
• Jumlah subjek

Deleted:

Commented [d9]: Pada awal Oktober 2021

Commented [d10]: Dapat diakses full text

Deleted: D

Formatted: Font: Not Italic

Formatted: Font: Italic

Commented [U11]: Dilakukan tanggal berapa?

Apa kriteria inklusi dan eksklusi dari pencarian?

Apakah dilakukan pembatasan thd bahasa, tahun publikasi, dst?
Apakah dilakukan pencarian grey literature (unpublished studies dst)?

Diambil hanya 1 artikel, tapi di tabel hasil ada 3. mengapa?

Sebaiknya dibuat matriks saja, pertanyaan penelitian dan komponennya dijabarkan dalam bentuk tabel, dalam bentuk tabel, daripada dijelaskan scr naratif di 'Hasil Penelusuran Pustaka'. Effect size dari masing-masing studi sama atau berbeda? Risk difference, perbedaan proporsi dst.

Deleted: Penelitian Demir, et al¹² dilakukan pada 487 subjek yang ditelaah dengan metode kohort retrospektif. Di awal penelitian dibagi 4 kelompok berdasar pada kadar vitamin D, yaitu: Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah (<10 ng/ml) lebih umum dijumpai secara bermakna pada pasien COVID-19 dibanding pasien non COVID-19 (44% VS 31%). Pada kelompok dengan konfirmasi COVID-19, kelompok dengan nilai vitamin D >30 ng/ml secara bermakna memiliki kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) yang lebih rendah, gambaran paru-paru yang lebih baik, dan rawat hari inap yang lebih pendek.

Deleted: ¹²

Deleted: ¹³

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

| | | | |
|-------------------------|----------------|--|---|
| | | | tingkat keparahan serta risiko kematian oleh COVID-19. |
| Singh, et al (2021)(15) | Potong lintang | 156 subjek dengan data vitamin D serta komorbiditasnya | Subjek dengan kadar vitamin D rendah (20-30 ng/ml), obesitas, berusia lebih dari 50 tahun dan berjenis kelamin laki – laki memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi. Faktor risiko lain yaitu komorbiditas diabetes mellitus dan hipertensi. |

Telaah kritis dilakukan menggunakan *CEBM University of Oxford appraisal tools untuk literatur ekologi dan prevalensi (potong lintang)* dilakukan oleh 2 penulis sebagai peninjau kemudian dituang ke dalam lembar kerja yang telah dirancang. Semua perbedaan diselesaikan dengan kesepakatan. Telaah dimulai dengan menilai *validity, importance dan applicability*. Pertanyaan pertama untuk menilai apakah artikel tersebut valid atau tidak adalah "apakah kelompok pasien didefinisikan dengan cara yang serupa dalam segala aspek kecuali dalam hal paparan kausa?". Jawaban pertanyaan ini adalah dengan *melihat bagian metode penelitian*. Pertanyaan kedua adalah "apakah paparan dan luaran klinik diukur dengan cara yang sama antara kedua kelompok (bisa objektif ataupun tersamar)". Bila paparan dan luaran bersifat objektif (misal: kematian atau data lab), maka penyamaran tidak perlu. Bila *outcome* klinik bersifat subjektif (misal: rasa nyeri, cemas, depresi), maka penyamaran (*blinding*) diperlukan. Penyamaran diperlukan untuk mencegah bias pengukuran (14,15).

Studi oleh Demir et al(13) meneliti rekam medis dari 2600 pasien didiagnosa COVID-19 menggunakan metode RT-PCR yang melakukan pemeriksaan kadar vitamin D dalam rentang waktu 6 bulan sebelum penelitian dilakukan. Dari 227 subyek yang tersaring, terdapat 4 kelompok subyek berdasarkan kadar vitamin D subyek. Untuk perbandingan, dilakukan rekap kadar vitamin D dari 260 pasien yang tidak mengidap COVID-19 dalam periode yang sama dengan penelitian ini yaitu November 2019 hingga November 2020. Hasil pemeriksaan hemogram, biokimia dan penanda inflamatorik kedua kelompok dibandingkan dan dicari variabel yang signifikan secara statistik. Tidak ada *missing data* terkonfirmasi. *Risk of bias* dianalisa menggunakan Cochrane Tool to Assess Risk of bias in Cohort Studies(16) yang menunjukkan hasil *low risk of bias*.

Tabel 3. Daftar Tilik Telaah Kritis untuk Artikel Harm

| | Demir, et al (2021) | Mariani, et al (2021) | Singh, et al (2021) |
|--|--|-------------------------|--|
| Apakah Hasil dari Studi Harm ini valid? | | | |
| Disain studi | Kohort retrospektif | Studi ekologi | Potong lintang |
| Apakah ada kelompok pasien yang dijabarkan secara jelas, yang sama dalam berbagai hal selain daripada eksposur terhadap pengobatan atau penyebab yang lain? | Ya, studi kohort retrospektif | Tidak, sampel heterogen | Ya |
| Apakah pengobatan/eksposur dan outcome klinis diukur dengan cara yang sama pada kedua kelompok (assesmen outcome baik secara obyektif maupun disamakan terhadap eksposur)? | Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR | NA | Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR |
| Apakah follow-up pasien pada penelitian ini cukup lama dan tuntas? | Ya, kurang lebih 1 tahun & data lengkap | NA | Tidak, kurang lebih 1,5 bulan & data lengkap |

Deleted: 14

Formatted: Font: Italic

Commented [U12]: Dilakukan oleh siapa? 2 peninjau independen? Apakah ada pihak ketiga jika ada ketidaksesuaian?

menggunakan kriteria telaah kritis utk studi observasional ttg 'harm' dari siapa (referensinya)?

Deleted: Telaah kritis suatu artikel harm

Deleted: validitas artikel, penting atau tidaknya artikel tersebut

Commented [U13]: Sebaiknya ditulis validity, importance, applicability

Deleted: , dan apakah hasil penelitian dapat diterapkan dalam praktek klinik...

Deleted: mencari kata kunci kohort

Commented [U14]: Bukan dengan mencari kata kunci cohort, tapi dengan melihat bagian 'metode penelitian', misalnya apakah ada matching? Atau lihat di Tabel 1 – karakteristik subjek penelitian, apakah kelompok exposure dan kontrol memiliki kemiripan?

Commented [U15]: Apa perbedaan bias pengukuran (measurement bias) dan bias pengukur?

Deleted: dan pengukur

Deleted: 13,14

Deleted: Apakah Hasil dari Studi Harm ini valid?

Formatted: Font: Bold

Formatted Table

Formatted Table

Deleted: ,

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN EJKI

Apakah hasilnya memuaskan untuk sebagian "tes diagnostik untuk sebab-akibat"?

| | | | |
|--|--|--|---------------------------------------|
| Apakah jelas bila eksposur mendahului onset dari <i>outcome</i> ? | Ya, karena studi kohort | Tidak, sampel heterogen | Tidak, karena studi potong lintang |
| Apakah ada gradien <i>dose-response</i> ? | Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19 | Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19 | Tidak |
| Apakah ada bukti positif dari penelitian "de challenge-rechallenge"? | Tidak ada | NA | Tidak |
| Apakah hubungan/association dari studi ke studi konsisten? | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada |
| Apakah hubungan tersebut masuk akal secara biologis? | Ya, mekanisme jelas | Ya, mekanisme jelas | Ya, mekanisme jelas |
| Apakah hasil artikel ini dapat diterapkan secara relevan pada studi? | | | |
| Apakah kedua kelompok subjek studi merupakan kelompok serupa dan direkrut dari populasi yang sama? | Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap | Tidak, sampel heterogen | Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap |
| Apakah hasil studi ini dapat menjawab pertanyaan penelitian? | Ya, defisiensi vitamin D berhubungan dengan meningkatnya risiko terkena COVID-19 | Tidak, bukti dari studi observasional menunjukkan hubungan antara risiko COVID-19 dan kematian bergantung individu | Ya, |
| Apakah hasil yang valid dari studi harm ini penting ? | | | |
| Apa ukuran besaran untuk hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Berhubungan dan tidak berhubungan (statistik) | Incidence Rate Ratio (IRR) | Risk ratio (RR) |
| Apa estimasi keakuratan hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Ya, data presisi, nilai SD kecil | NA | Ya, data presisi, nilai SD kecil |

Diskusi

Hingga saat ini, belum ada terapi preventif dan kuratif spesifik untuk penanganan COVID-19 selain penanganan simptomatik. Perbaikan gejala dan prognosis diyakini didapatkan dari suplementasi berbagai zat, termasuk antioksidan dan imunomodulator⁽¹⁷⁾. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen yang terbukti meningkatkan risiko dan keparahan COVID-19⁽¹³⁾.

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang dapat disintesis melalui konversi *dehydrocholesterol* di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet B (UVB) dan dapat juga diperoleh dari sumber makanan. Vitamin D juga memberi efek terapeutik pada tubuh sebagai neuroprotektor, menurunkan stress oksidatif, dan mengembalikan fungsi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAS), yang terganggu pada patogenesis COVID-19 dengan manifestasi gangguan neurovaskular⁽¹⁾.

Sebelumnya, telah diteliti korelasi vitamin D dengan berbagai gangguan sistem pernafasan yang menunjukkan hasil bervariasi, baik korelasi negatif⁽¹⁸⁾, maupun positif^(11,19), dimana kadar 25(OH)D lebih dari 30 ng/ml dapat menurunkan risiko infeksi virus Epstein-Barr, Herpes Zooster, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), campak, dan Ebola⁽²⁰⁾.

Formatted Table

Deleted: .

Commented [U16]: Dose response artinya hubungan scr kuantitatif (continuous, dose-dependent) – apakah literatur menyatakan hubungannya demikian?

Risiko COVID-19, atau risiko menderita sakit COVID-19 yang berat?

Commented [U17]: Tidak ada, atau tidak mungkin ada atau not applicabe? Eksposuranya tidak mungkin di challenge-rechallenge.

Formatted: Font: Bold

Formatted Table

Formatted Table

Commented [U18]: Pertanyaan dan jawaban agak tdk koheren. Ukuran besaran – Ya?

Deleted: ?

Deleted: Ya

Deleted: .

Commented [U19]: 2 studi lain tidak ditelaah kritis, mengapa?

Commented [U20]: Setelah tabel ini tidak ada penjelasan mengenai risk of bias. Seharusnya dikaji

Commented [U21]: 2 studi lain tidak ditelaah kritis, mengapa?

Commented [U22]: Setelah tabel ini tidak ada penjelasan mengenai risk of bias. Seharusnya dikaji

Commented [U23]: Bagaimana pembahasan mengenai importance dan applicability? Belum tergambar di teks.

Apakah hasilnya penting, clinically significant selain statistically signifikan?
Apakah karakteristik subjek di penelitian mirip dengan pasien yang digambarkan di skenario klinis?

Deleted: ¹⁵

Deleted: ¹²

Deleted: ¹⁶. Vitamin D berperan dalam sistem imunitas bawaan dan adaptif. Pada imunitas bawaan, vitamin D berperan dalam menginduksi pelepasan peptida antimikroba (*cathelicidin* dan *defensin*) dan menjaga integritas kait antar sel (*cell junction*). Pada imunitas adaptif, vitamin D mempunyai aktivitas imunomodulator dengan mensupresi respons *T helper type-1* (Th1), menurunkan sitokin proinflamasi, dan mempercepat induksi sel *T regulator*, sehingga berperan dalam menurunkan badai sitokin dimana pada patogenesis COVID-19, badai sitokin berpengaruh pada progresivitas perburukan penyakit^{17,18}.

Deleted: ¹⁹

Commented [U24]: Penting, tapi terlalu panjang untuk membuka bab diskusi. 1-2 kalimat saja

Deleted: ²⁰

Deleted: ^{11,21}

Deleted: ²¹

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

Literatur yang digunakan untuk kajian Pustaka di studi ini adalah studi kohort retrospektif. Secara umum, populasi yang digunakan pada penelitian oleh Demir et al(13) mirip dengan kasus klinis yang digunakan di studi ini dilihat dari tes diagnostic COVID-19, parameter biomarker yang digunakan dan diteliti sehingga hasil penelitian Demir et al(13) relevan untuk diaplikasikan. Untuk mengeliminasi heterogenitas, Demir et al(13) membagi subyek menjadi 4 kelompok berdasarkan kadar vitamin D dengan hasil 99 subyek memiliki kadar vitamin D <10 ng/ml; 73 subyek 10 – 20 ng/ml; 42 subyek 20 – 30 ng/ml; dan 13 subyek >30 ng/ml. Distribusi gender dikoreksi kontinyu menggunakan χ^2 -test. Tidak ada biomarker yang signifikan secara statistik selain CRP, D-Dimer. Hasil interpretasi radiologi yaitu gambaran *ground-glass* atau konsolidasi atau jumlah segmen paru yang terlibat terbukti signifikan secara statistic berhubungan dengan kadar vitamin D(13) yang mendukung hasil – hasil kedua kasus klinik di studi ini. Demir et al(13) menyimpulkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D berisiko tinggi mengidap COVID-19; selain itu pasien COVID-19 yang memiliki kadar vitamin D sufisien terbukti memiliki kadar CRP yang lebih rendah, D-dimer yang lebih rendah, rendahnya frekuensi terjadinya opasitas *ground-glass* pada gambaran radiologi toraks, dan durasi rawat inap yang lebih singkat dibandingkan dengan subyek berkadar vitamin D yang lebih rendah sehingga pertanyaan klinis studi ini dapat terjawab. Namun, penelitian Demir et al(13) tidak bisa membuktikan peningkatan NLR yang dialami oleh kasus simulasi di studi ini, serta tidak adanya ukuran besaran hubungan *exposure* dengan *outcome* yang terstandard (misal : RR).

Berbagai kajian dan penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko terinfeksi dan keparahan COVID-19. Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada populasi lanjut usia, pasien dengan hipertensi, diabetes, dan obesitas yang semuanya terkait dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19(15,17). Suplementasi vitamin D berhubungan kausatif dengan penurunan insidensi dan tingkat keparahan dari berbagai infeksi virus terutama COVID-19, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi Vitamin D yang optimal dapat menurunkan risiko infeksi dan dipertimbangkan menjadi salah satu terapi COVID-19 agar prognosis baik(9,21). Risiko mengalami gejala berat COVID-19 meningkat seiring dengan menurunnya kadar 25(OH)D dalam tubuh. Sebaliknya, gejala ringan COVID-19 cenderung dialami oleh pasien COVID-19 dengan kadar 25(OH)D optimal(19). Beberapa studi juga menunjukkan bahwa konsumsi vitamin D hingga 4.000 IU/hari dapat menurunkan risiko infeksi pernapasan, Beberapa peneliti mempertimbangkan rekomendasi peningkatan dosis vitamin D hingga 4.000 IU/hari untuk dapat memberikan perlindungan terhadap COVID19(17).

Kesimpulan

Telah dilaporkan 2 kasus COVID-19 dengan gejala berat yang mengalami defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen dari gejala berat COVID-19. Suplementasi vitamin D diperlukan agar kadar vitamin D tubuh optimal.

Daftar Pustaka

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020/01/24. 2020;20:382(8):727–33. DOI: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017).
2. Satgas Covid-19. Peta Sebaran Covid-19 [Internet]. Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19. 2020. p. 1–7. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>. Accessed on February, 1st 2022.
3. Berlit P, Bösel J, Gahn G, Iseemann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. "Neurological manifestations of COVID-19" - guideline of the German society of neurology. Neurol Res Pract [Internet].

Formatted: Font: Not Italic

Deleted: ^{17,18}

Deleted: ^{9,21}

Deleted: ²²

Commented [U25]: Ini penting, tapi diskusinya sangat general dan tidak ada keterkaitannya dengan artikel yg dikaji.

Artikelnnya membahas apa? Apa kekurangan dn kelebihan nya – kecocokan dan ketidacocokannya jika dikaitkan dengan pertanyaan klinis dan kasus simulasi? Harusnya membahas hasil telaah kritis dan importance, applicabilitynya dst.

Deleted: ¹⁵

Deleted: Kajian Pustaka menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independent untuk COVID-19

Deleted: .

Deleted: Feb

Deleted: Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945>

Formatted

Formatted: Superscript

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

2020;2(1):51. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7>

4. Padda I, Khehra N, Jaferi U, Parmar MS. The Neurological Complexities and Prognosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2025–36. doi: [10.1007/s42399-020-00527-2](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00527-2)
5. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 May 29;11:565. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00565>
6. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015 May;7(6):4240–70. doi: [10.3390/nu7064240](https://doi.org/10.3390/nu7064240)
7. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017 Jan;27(1). doi: [10.1002/rmv.1909](https://doi.org/10.1002/rmv.1909). Epub 2016 Oct 7.
8. Arboleda JF, Fernandez GJ, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-mediated attenuation of miR-155 in human macrophages infected with dengue virus: Implications for the cytokine response. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2019 Apr;69:12–21. doi: [10.1016/j.meegid.2018.12.033](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.12.033). Epub 2019 Jan 9.
9. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):1–19. doi: [10.3390/nu12040988](https://doi.org/10.3390/nu12040988)
10. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J*. 2020 Apr;113(4):58.
11. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356. doi: [10.1136/bmj.i6583](https://doi.org/10.1136/bmj.i6583)
12. Arneson WL, Arneson DL. Current Methods for Routine Clinical Laboratory Testing of Vitamin D Levels. *Lab Med* [Internet]. 2013 Feb 1;44(1):e38–42. Available from: <https://doi.org/10.1309/LMONQZQ27TIN7XFS>. doi: [10.1309/LMONQZQ27TIN7XFS](https://doi.org/10.1309/LMONQZQ27TIN7XFS)
13. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol*. 2021;93(5):2992–9. doi: [10.1002/jmv.26832](https://doi.org/10.1002/jmv.26832)
14. Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, et al. Association between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Heal Secur*. 2021;19(3):302–8. doi: [10.1089/hs.2020.0137](https://doi.org/10.1089/hs.2020.0137)
15. Singh S, Nimavat N, Singh AK, Ahmad S, Sinha N. Prevalence of low level of vitamin d among covid-19 patients and associated risk factors in India – a hospital-based study. *Int J Gen Med*. 2021;14:2523–31. doi: [10.2147/IJGM.S309003](https://doi.org/10.2147/IJGM.S309003)
16. Cochrane. Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies [Internet]. p. 1–4. Available from: [http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/bias/files/uploads/Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies.pdf](http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/bias/files/uploads/Tool%20to%20Assess%20Risk%20of%20Bias%20in%20Cohort%20Studies.pdf). Accessed on: March, 2nd 2022.
17. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, et al. COVID-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1–10. doi: [10.1186/s13063-020-04928-5](https://doi.org/10.1186/s13063-020-04928-5)
18. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020;32(7):1195–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
19. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electron J*. 2020;2019(082):1–9. doi: [10.2139/ssrn.3571484](https://doi.org/10.2139/ssrn.3571484)
20. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar;311(5768):1770–3. doi: [10.1126/science.1123933](https://doi.org/10.1126/science.1123933)
21. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus—Covid-19: what can we do to minimize risks. *Eur J Biomed*. 2020 Feb;7(3):432–8.

Formatted

Deleted: Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574250>

Formatted: Default Paragraph Font, Font: (Default) +Body (Calibri), 11 pt, English (US), Check spelling and grammar

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted: Superscript

Formatted

Deleted: Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What can we do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci* [Internet]. 2020;7(3):432–8. Available from: www.ejbps.com432

3. Revision

Messages

Note

Selamat siang
Berikut saya izin lampirkan revisi naskah
Mohon maaf sebelumnya saya lampirkan di komentar message dari editor
Terima kasih

 [PZ ebcr-315-review.docx](#)

Terima kasih

[Add Message](#)

Tabel 1. Data demografik, klinis, dan laboratorik pada pasien COVID-19 *confirmed* dengan manifestasi gejala neurologis

| | Pasien 1 | Pasien 2 |
|--|---|--|
| Usia | 59 | 61 |
| Jenis kelamin | Laki-laki | Perempuan |
| Gejala | Anosmia, demam, nyeri kepala, nyeri seluruh tubuh | Anosmia, nyeri kepala, delirium, demam |
| Komorbid | Pasca stroke iskemik, hipertensi | Pasca stroke iskemik, hipertensi, diabetes |
| Kadar vitamin D (ng/mL) | <8.1 | 10.6 |
| Status Vitamin D | Defisiensi | Defisiensi |
| Hemoglobin (g/dL) | 12.4 | 16 |
| White Blood Cell (10 ³ /µl) | 11.80 | 12.14 |
| Red Blood Cell (10 ⁹ /µl) | 3.94 | 5.14 |
| Platelets (10 ³ /µl) | 251 | 174 |
| Lymphocyte (%) | 14.0 | 16.8 |
| NLR | 20,3 (meningkat) | 18,9 (meningkat) |
| CRP | 26 (meningkat) | 32 (meningkat) |
| D-Dimer | 1812 (meningkat) | 1450 (meningkat) |
| Ro thorax | Pneumonia bilateral | Pneumonia bilateral |

Rumusan masalah

Kedua kasus menunjukkan gambaran radiologi pneumonia, dan membutuhkan suplementasi oksigen *high flow* karena desaturasi. Nilai rasio neutrophil limfosit, D-Dimer, dan CRP menunjukkan angka yang tinggi. Ketiganya adalah prediktor inflamasi fase akut yang mengindikasikan keparahan penyakit^{3,5}. Kedua kasus menunjukkan kadar vitamin D yang sangat rendah (<8 ng/dL), sehingga muncul "apakah kadar vitamin D yang rendah merupakan faktor prediktor keparahan pada pasien dengan COVID-19?". Pertanyaan klinik ini merupakan pertanyaan terkait kausalitas/ *harm*, Komponen PECO (*Population-Exposure-Comparison-Outcome*) pertanyaan klinik tersebut adalah sebagai berikut:

- (1) Populasi : pasien dengan COVID-19;
- (2) Eksposur: kadar vitamin D rendah,
- (3) Pembanding : kadar vitamin D normal, dan
- (4) Luaran : keparahan COVID-19; sedang dan berat.

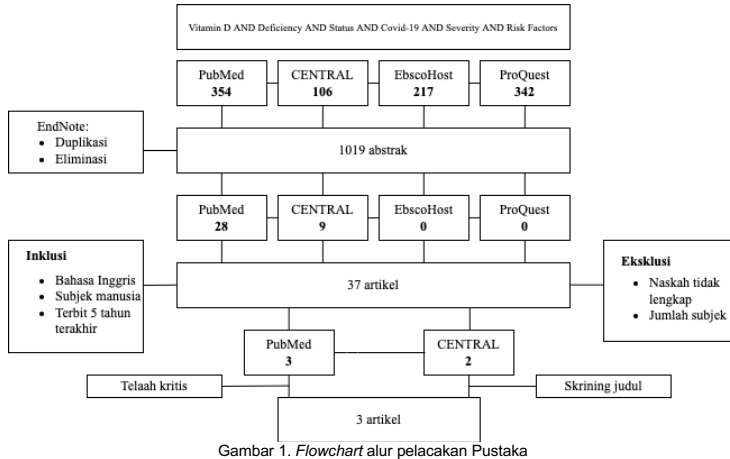
Studi kausalitas observasional dengan hirarki tertinggi adalah kohort. Pelacakan pustaka akan difokuskan pada desain kohort (*level of evidence 2A*).

Commented [U2]: Sebaiknya tabel ini ada di bawah penjelasan 'Kasus Klinis', sebelum 'Rumusan Masalah'

Commented [U3]: Efek 'harmful' tidak selalu menggambarkan kausalitas.

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

Strategi Penelusuran Pustaka



Gambar 1. Flowchart alur pelacakan Pustaka

Pelacakan Pustaka dilakukan pada awal bulan Oktober 2021 dan dilakukan pada database PubMed, CENTRAL, EbscoHost, dan ProQuest. Kata kunci yang dimasukkan adalah: *vitamin D, deficiency, status, covid-19, severity, risk factor*. Dilakukan pembatasan literatur untuk mengeliminasi dan menghindari duplikasi dengan menggunakan EndNote. Kriteria inklusi literatur yaitu berbahasa Inggris, subjek penelitian manusia, dan terbit maksimal 5 tahun terakhir. Eksklusi yaitu dengan menentukan desain terbaik, kelengkapan naskah dan jumlah subjek sehingga menghasilkan 3 artikel; penelitian oleh Demir et al(13), Mariani et al(14), dan Singh et al(15). Setelah melakukan telaah kritis mengenai *validity, relevance* dan *applicability*, didapatkan 1 artikel yaitu "*Vitamin D Deficiency is Associated with Positivity and Severity of the Disease*" oleh Demir, et al (2021).

Hasil Penelusuran Pustaka

Tabel 2 menunjukkan ringkasan bukti ilmiah penelitian tersebut.

Tabel 2. Ringkasan Hasil Pelacakan Pustaka

| Nama (tahun) | Metode | Subjek | Hasil |
|---------------------------|---------------------------------|---|--|
| Demir, et al (2021)(13) | Kohort retrospektif | 487 subjek dengan data vitamin D sebelum terdiagnosis COVID-19, diikuti berdasarkan pada status vitamin D | Subjek dengan kadar vitamin D rendah (<10 ng/ml) lebih berisiko terkena COVID-19 (44% VS 31%). Pada kelompok terkonfirmasi COVID-19, kelompok dengan nilai vitamin D >30 ng/ml secara bermakna memiliki kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) yang lebih rendah, gambaran paru-paru yang lebih baik, dan rawat hari inap yang lebih pendek. |
| Mariani, et al (2021)(14) | Studi ekologi/korelasi populasi | Data penduduk di 46 negara | Terdapat hubungan antara prevalensi defisiensi vitamin D di populasi dengan meningkatnya risiko terinfeksi COVID-19. |

Commented [U4]: Sebaiknya disebutkan dari database x, didapatkan berapa artikel, dst

Commented [MOU5R4]:

Commented [d6]: Pada awal Oktober 2021

Commented [d7]: Dapat diakses full text

Commented [U8]: Dilakukan tanggal berapa?

Apa kriteria inklusi dan eksklusi dari pencarian?

Apakah dilakukan pembatasan thd bahasa, tahun publikasi, dst? Apakah dilakukan pencarian grey literature (unpublished studies dst)?

Diambil hanya 1 artikel, tapi di tabel hasil ada 3. mengapa?

Sebaiknya dibuat matriks saja, pertanyaan penelitian dan komponennya dijabarkan dalam bentuk tabel, dalam bentuk tabel, daripada dijelaskan scr naratif di 'Hasil Penelusuran Pustaka'. Effect size dari masing-masing studi sama atau berbeda? Risk difference, perbedaan proporsi dst.

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

| | | | |
|--------------------------|----------------|--|--|
| | | | tingkat keparahan serta risiko kematian oleh COVID-19. |
| Singh, et al (2021) (15) | Potong lintang | 156 subjek dengan data vitamin D serta komorbiditasnya | Subjek dengan kadar vitamin D rendah (20-30 ng/ml), obesitas, berusia lebih dari 50 tahun dan berjenis kelamin laki – laki memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi. Faktor risiko lain yaitu komorbiditas diabetes melitus dan hipertensi. |

Telaah kritis dilakukan menggunakan *CEBM University of Oxford appraisal tools untuk literatur ekologi dan prevalensi (potong lintang)* dilakukan oleh 2 penulis sebagai peninjau kemudian dituang ke dalam lembar kerja yang telah dirancang. Semua perbedaan diselesaikan dengan kesepakatan. Telaah dimulai dengan menilai *validity, importance dan applicability*. Pertanyaan pertama untuk menilai apakah artikel tersebut valid atau tidak adalah “apakah kelompok pasien didefinisikan dengan cara yang serupa dalam segala aspek kecuali dalam hal paparan kausa?”. Jawaban pertanyaan ini adalah dengan melihat bagian metode penelitian. Pertanyaan kedua adalah “apakah paparan dan luaran klinik diukur dengan cara yang sama antara kedua kelompok (bisa objektif ataupun tersamar)?”. Bila paparan dan luaran bersifat objektif (misal: kematian atau data lab), maka penyamaran tidak perlu. Bila *outcome* klinik bersifat subjektif (misal: rasa nyeri, cemas, depresi), maka penyamaran (*blinding*) diperlukan. Penyamaran diperlukan untuk mencegah bias pengukuran (14,15).

Studi oleh Demir et al(13) meneliti rekam medis dari 2600 pasien didiagnosa COVID-19 menggunakan metode RT-PCR yang melakukan pemeriksaan kadar vitamin D dalam rentang waktu 6 bulan sebelum penelitian dilakukan. Dari 227 subyek yang tersaring, terdapat 4 kelompok subyek berdasarkan kadar vitamin D subyek. Untuk perbandingan, dilakukan rekap kadar vitamin D dari 260 pasien yang tidak mengidap COVID-19 dalam periode yang sama dengan penelitian ini yaitu November 2019 hingga November 2020. Hasil pemeriksaan hemogram, biokimia dan penanda inflamatorik kedua kelompok dibandingkan dan dicari variabel yang signifikan secara statistik. Tidak ada *missing data* terkonfirmasi. *Risk of bias* dianalisa menggunakan Cochrane Tool to Assess Risk of bias in Cohort Studies(16) yang menunjukkan hasil *low risk of bias*.

Tabel 3. Daftar Tilik Telaah Kritis untuk Artikel *Harm*

| | Demir, et al (2021) | Mariani, et al (2021) | Singh, et al (2021) |
|--|--|-------------------------|--|
| Apakah Hasil dari Studi <i>Harm</i> ini valid? | | | |
| Disain studi | Kohort retrospektif | Studi ekologi | Potong lintang |
| Apakah ada kelompok pasien yang dijabarkan secara jelas, yang sama dalam berbagai hal selain daripada eksposur terhadap pengobatan atau penyebab yang lain? | Ya, studi kohort retrospektif | Tidak, sampel heterogen | Ya |
| Apakah pengobatan/eksposur dan <i>outcome</i> klinis diukur dengan cara yang sama pada kedua kelompok (assesmen <i>outcome</i> baik secara obyektif maupun disamakan terhadap eksposur)? | Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR | NA | Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR |
| Apakah <i>follow-up</i> pasien pada penelitian ini cukup lama dan tuntas? | Ya, kurang lebih 1 tahun & data lengkap | NA | Tidak, kurang lebih 1,5 bulan & data lengkap |

Commented [U9]: Sebaiknya ditulis validity, importance, applicability

Commented [U10]: Bukan dengan mencari kata kunci cohort, tapi dengan melihat bagian "metode penelitian", misalnya apakah ada matching? Atau lihat di Tabel 1 – karakteristik subjek penelitian, apakah kelompok exposure dan kontrol memiliki kemiripan?

Commented [U11]: Apa perbedaan bias pengukuran (measurement bias) dan bias pengukur?

FORMAT ARTIKEL PENELITIAN Ejki

Apakah hasilnya memuaskan untuk sebagian "tes diagnostik untuk sebab-akibat"?

| | | | |
|--|--|--|---------------------------------------|
| Apakah jelas bila eksposur mendahului onset dari <i>outcome</i> ? | Ya, karena studi kohort | Tidak, sampel heterogen | Tidak, karena studi potong lintang |
| Apakah ada gradien <i>dose-response</i> ? | Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19 | Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19 | Tidak |
| Apakah ada bukti positif dari penelitian " <i>de challenge-rechallenge</i> "? | Tidak ada | NA | Tidak |
| Apakah hubungan/ <i>association</i> dari studi ke studi konsisten? | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada |
| Apakah hubungan tersebut masuk akal secara biologis ? | Ya, mekanisme jelas | Ya, mekanisme jelas | Ya, mekanisme jelas |
| Apakah hasil artikel ini dapat diterapkan secara relevan pada studi? | | | |
| Apakah kedua kelompok subjek studi merupakan kelompok serupa dan direkrut dari populasi yang sama? | Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap | Tidak, sampel heterogen | Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap |
| Apakah hasil studi ini dapat menjawab pertanyaan penelitian? | Ya, defisiensi vitamin D berhubungan dengan meningkatnya risiko terkena COVID-19 | Tidak, bukti dari studi observasional menunjukkan hubungan antara risiko COVID-19 dan kematian bergantung individu | Ya, |

Apakah hasil yang valid dari studi harm ini penting ?

| | | | |
|---|---|----------------------------|----------------------------------|
| Apa ukuran besaran untuk hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Berhubungan dan tidak berhubungan (statistik) | Incidence Rate Ratio (IRR) | Risk ratio (RR) |
| Apakah estimasi keakuratan hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Ya; data presisi, nilai SD kecil | NA | Ya; data presisi, nilai SD kecil |

Diskusi

Hingga saat ini, belum ada terapi preventif dan kuratif spesifik untuk penanganan COVID-19 selain penanganan simptomatik. Perbaikan gejala dan prognosis diyakini didapatkan dari suplementasi berbagai zat, termasuk antioksidan dan imunomodulator(17). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen yang terbukti meningkatkan risiko dan keparahan COVID-19(13).

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang dapat disintesis melalui konversi *dehydrocholesterol* di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet B (UVB) dan dapat juga diperoleh dari sumber makanan. Vitamin D juga memberi efek terapeutik pada tubuh sebagai neuroprotektor, menurunkan stress oksidatif, dan mengembalikan fungsi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAS) yang terganggu pada patogenesis COVID-19 dengan manifestasi gangguan neurovaskular⁴.

Sebelumnya, telah diteliti korelasi vitamin D dengan berbagai gangguan sistem pernafasan yang menunjukkan hasil bervariasi, baik korelasi negatif(18) maupun positif(11,19) dimana kadar 25(OH)D lebih dari 30 ng/ml dapat menurunkan risiko infeksi virus Epstein-Barr, Herpes Zooster, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), campak, dan Ebola(20).

Commented [U12]: Dose response artinya hubungan scr kuantitatif (continuous, dose-dependent) – apakah literatur menyatakan hubungannya demikian?

Risiko COVID-19, atau risiko menderita sakit COVID-19 yang berat?

Commented [U13]: Tidak ada, atau tidak mungkin ada atau not applicabe? Exposurenya tidak mungkin di challenge-rechallenge.

Commented [U14]: 2 studi lain tidak ditelaah kritis, mengapa?

Commented [U15]: Setelah tabel ini tidak ada penjelasan mengenai risk of bias. Seharusnya dikaji

Commented [U16]: 2 studi lain tidak ditelaah kritis, mengapa?

Commented [U17]: Setelah tabel ini tidak ada penjelasan mengenai risk of bias. Seharusnya dikaji

Commented [U18]: Bagaimana pembahasan mengenai importance dan applicability? Belum tergambar di teks.

Apakah hasilnya penting, clinically significant selain statistically signifikan?
Apakah karakteristik subjek di penelitian mirip dengan pasien yang digambarkan di scenario klinis?

Commented [U19]: Penting, tapi terlalu panjang untuk membuka bab diskusi. 1-2 kalimat saja

Literatur yang digunakan untuk kajian Pustaka di studi ini adalah studi kohort retrospektif. Secara umum, populasi yang digunakan pada penelitian oleh Demir et al(13) mirip dengan kasus klinis yang digunakan di studi ini dilihat dari tes diagnostic COVID-19, parameter biomarker yang digunakan dan diteliti sehingga hasil penelitian Demir et al(13) relevan untuk diaplikasikan. Untuk mengeliminasi heterogenitas, Demir et al(13) membagi subyek menjadi 4 kelompok berdasarkan kadar vitamin D dengan hasil 99 subyek memiliki kadar vitamin D <10 ng/ml; 73 subyek 10 – 20 ng/ml; 42 subyek 20 – 30 ng/ml; dan 13 subyek >30 ng/ ml. Distribusi gender dikoreksi kontinyu menggunakan χ^2 -test. Tidak ada biomarker yang signifikan secara statistik selain CRP, D-Dimer. Hasil interpretasi radiologi yaitu gambaran *ground-glass* atau konsolidasi atau jumlah segmen paru yang terlibat terbukti signifikan secara statistic berhubungan dengan kadar vitamin D(13) yang mendukung hasil – hasil kedua kasus klinis di studi ini. Demir et al(13) menyimpulkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D berisiko tinggi mengidap COVID-19; selain itu pasien COVID-19 yang memiliki kadar vitamin D sufisien terbukti memiliki kadar CRP yang lebih rendah, D-dimer yang lebih rendah, rendahnya frekuensi terjadinya opasitas *ground-glass* pada gambaran radiologi toraks, dan durasi rawat inap yang lebih singkat dibandingkan dengan subyek berkadar vitamin D yang lebih rendah sehingga pertanyaan klinis studi ini dapat terjawab. Namun, penelitian Demir et al(13) tidak bisa membuktikan peningkatan NLR yang dialami oleh kasus simulasi di studi ini, serta tidak adanya ukuran besaran hubungan *exposure* dengan *outcome* yang terstandar (misal : RR).

Berbagai kajian dan penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko terinfeksi dan keparahan COVID-19. Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada populasi lanjut usia, pasien dengan hipertensi, diabetes, dan obesitas yang semuanya terkait dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19(15,17). Suplementasi vitamin D berhubungan kausatif dengan penurunan insidensi dan tingkat keparahan dari berbagai infeksi virus terutama COVID-19, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi Vitamin D yang optimal dapat menurunkan risiko infeksi dan dipertimbangkan menjadi salah satu terapi COVID-19 agar prognosis baik(9,21). Risiko mengalami gejala berat COVID-19 meningkat seiring dengan menurunnya kadar 25(OH)D dalam tubuh. Sebaliknya, gejala ringan COVID-19 cenderung dialami oleh pasien COVID-19 dengan kadar 25(OH)D optimal(19). Beberapa studi juga menunjukkan bahwa konsumsi vitamin D hingga 4.000 IU/hari dapat menurunkan risiko infeksi pernapasan, Beberapa peneliti mempertimbangkan rekomendasi peningkatan dosis vitamin D hingga 4.000 IU/hari untuk dapat memberikan perlindungan terhadap COVID19(17).

Kesimpulan

Telah dilaporkan 2 kasus COVID-19 dengan gejala berat yang mengalami defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen dari gejala berat COVID-19. Suplementasi vitamin D diperlukan agar kadar vitamin D tubuh optimal.

Daftar Pustaka

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020/01/24. 2020 20;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Satgas Covid-19. Peta Sebaran Covid-19 [Internet]. Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19. 2020. p. 1–7. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>. Accessed on February, 1st 2022
3. Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. "Neurological manifestations of COVID-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* [Internet].

Commented [U20]: Ini penting, tapi diskusinya sangat general dan tidak ada keterkaitannya dengan artikel yg dikaji.

Artikelnnya membahas apa? Apa kekurangan dn kelebihanannya – kecocokan dan ketidakcocokannya jika dikaitkan dengan pertanyaan klinis dan kasus simulasi? Harusnya membahas hasil telaah kritis dan importance, applicabilitynya dst.

4. Accepted

----- Forwarded message -----

Dari: **eJurnal Kedokteran Indonesia-UI** <ejki.fkui@ui.ac.id>

Date: Jum, 20 Mei 2022 pukul 09.26

Subject: Loa, inv, pdf naskah dan form persetujuan publikasi-11

To: Rizaldy Taslim Pinzon <drpinzon17@gmail.com>

Yth. Penulis

Bersama ini kami lampirkan loa, inv, pdf naskah dan form persetujuan publikasi. Harap naskah dibaca dengan seksama dan jika ada revisi harap diberi tanda hijau. Revisi naskah (jika ada), pembayaran APC dan form persetujuan publikasi yang sudah ditandatangani, kami tunggu paling lambat tanggal 27 Mei 2022.

Demikian kami sampaikan, terima kasih.

Sekretariat eJKI
Departemen Parasitologi FKUI



UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Fakultas Kedokteran UI
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430
PO.Box 1358
T. 62.21. 3912477, 31930371, 31930373,
3922977, 3927360, 3153236,
F. 62.21. 3912477, 31930372, 3157288,
E. humas@fk.ui.ac.id, office@fk.ui.ac.id
fk.ui.ac.id

LETTER OF ACCEPTANCE
Nomor: LOA-14c/UN2.F1.eJKI/PPM.00.04/2022

Pengelola eJournal Kedokteran Indonesia (eJKI) memberitahukan bahwa naskah Anda dengan identitas:

Judul : Defisiensi Vitamin D Pasien COVID-19 Gejala Berat
Disertai Manifestasi Neurologis
Penulis korespondensi : Rizaldy T. Pinzon
Email : drpinzon17@gmail.com

telah memenuhi kriteria publikasi di eJKI dan dinyatakan diterima.

Naskah tersebut tidak boleh dikirimkan dan dipublikasikan ke penerbit jurnal lain untuk menghindari duplikasi dan pelanggaran etika publikasi ilmiah.

Atas perhatian Saudara kami mengucapkan terima kasih.

28 April 2022
Wakil Pemimpin Redaksi
eJournal Kedokteran Indonesia FKUI



dr. Sri Wahdini, M.Biomed, Sp.Akp
NIP198106022014042001

FORMULIR PERSETUJUAN PUBLIKASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rizaldy Taslim Pinzon

Judul Artikel : Defisiensi Vitamin D Pasien COVID-19 Gejala Berat Disertai Manifestasi Neurologis

telah membaca dengan seksama keseluruhan artikel dan saya menyatakan*:

- 1. Setuju dengan hasil editing naskah
- 2. Tidak akan mengajukan perubahan (nama penulis, afiliasi, korespondensi, judul dan isi)
- 3. Penulis korespondensi/penulis pertama sudah mendapatkan persetujuan dari semua penulis.
- 4. Tidak setuju, bersama ini saya lampirkan perubahan (mohon ditandai dengan highlight kuning).

*jika setuju, centang poin 1-3, jika tidak setuju centang poin 4 saja.

Demikian saya sampaikan pernyataan ini, terima kasih.

Yogyakarta, 30 Mei 2022



(Rizaldy Taslim Pinzon)

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Defisiensi Vitamin D Pasien COVID-19 Gejala Berat Disertai Manifestasi Neurologis

Rizaldy T. Pinzon,^{1*} Nunki P. Utomo²

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana –
Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta,

²Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

*Penulis korespondensi: drpinzon17@gmail.com

Diterima 3 Maret 2022; Disetujui 2 Juni 2022

<http://doi.org/10.23886/ejki.10.63.64>

Abstrak

Saat infeksi COVID-19 menjadi pandemi ketiga dan terluas di dunia, studi mengenai tatalaksana preventif dan kuratif COVID-19 sangat dibutuhkan. Studi sebelumnya menunjukkan kemungkinan vitamin D sebagai profilaksis dan terapi untuk COVID-19, terutama saat hipovitaminosis D yang sering terjadi. Studi ini memuat dua kasus terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta Indonesia dan data tentang tanda, gejala klinis serta pemeriksaan laboratoriumnya termasuk status vitamin D yang diukur menggunakan metode laboratorium standar. Keduanya menunjukkan hasil defisiensi vitamin D. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status vitamin D dan tingkat keparahan COVID-19. Pencarian literatur dilakukan di database PubMed, CENTRAL, EbscoHost dan ProQuest dengan kata kunci 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. Didapatkan satu artikel terkini yang mempresentasikan kasus studi ini, yaitu studi kohort yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara defisiensi vitamin D dengan tingginya risiko infeksi dan derajat keparahan COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Defisiensi Vitamin D, Vitamin D rendah.

Vitamin D Deficiency of Severe Covid-19 Symptoms with Neurological Manifestation

Abstract

As the COVID-19 infection emerges to be the third and most extensive pandemic in the world, sudden need of researches regarding its preventive and curative management raises. Vitamin D, especially in deficient subjects, has been shown to be a prophylaxis and therapy for COVID-19. This study is a report of two confirmed cases of COVID-19 in Bethesda Hospital Yogyakarta Indonesia and its data of clinical symptoms, clinical signs, and laboratory examinations including vitamin D status, measured by a standardized laboratory method which deficiency of vitamin D was found in both cases of COVID-19. This evidence-based case report examined the association between Vitamin D status and COVID-19 severity. A literature search was done on PubMed, CENTRAL, EbscoHost and ProQuest database with keywords : 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. We found a valid and recent article which includes a cohort study that showed a significant association between Vitamin D deficiency and higher risk along with severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Low Vitamin D.

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Defisiensi Vitamin D Pasien COVID-19 Gejala Berat Disertai Manifestasi Neurologis

Rizaldy T. Pinzon,^{1*} Nunki P. Utomo²

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana –
Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta,

²Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

*Penulis korespondensi: drpinzon17@gmail.com

Diterima 3 Maret 2022; Disetujui 2 Juni 2022

<http://doi.org/10.23886/ejki.10.63.64>

Abstrak

Saat infeksi COVID-19 menjadi pandemi ketiga dan terluas di dunia, studi mengenai tatalaksana preventif dan kuratif COVID-19 sangat dibutuhkan. Studi sebelumnya menunjukkan kemungkinan vitamin D sebagai profilaksis dan terapi untuk COVID-19, terutama saat hipovitaminosis D yang sering terjadi. Studi ini memuat dua kasus terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta Indonesia dan data tentang tanda, gejala klinis serta pemeriksaan laboratoriumnya termasuk status vitamin D yang diukur menggunakan metode laboratorium standar. Keduanya menunjukkan hasil defisiensi vitamin D. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status vitamin D dan tingkat keparahan COVID-19. Pencarian literatur dilakukan di database PubMed, CENTRAL, EbscoHost dan ProQuest dengan kata kunci 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. Didapatkan satu artikel terkini yang mempresentasikan kasus studi ini, yaitu studi kohort yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara defisiensi vitamin D dengan tingginya risiko infeksi dan derajat keparahan COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Defisiensi Vitamin D, Vitamin D rendah.

Vitamin D Deficiency of Severe Covid-19 Symptoms with Neurological Manifestation

Abstract

As the COVID-19 infection emerges to be the third and most extensive pandemic in the world, sudden need of researches regarding its preventive and curative management raises. Vitamin D, especially in deficient subjects, has been shown to be a prophylaxis and therapy for COVID-19. This study is a report of two confirmed cases of COVID-19 in Bethesda Hospital Yogyakarta Indonesia and its data of clinical symptoms, clinical signs, and laboratory examinations including vitamin D status, measured by a standardized laboratory method which deficiency of vitamin D was found in both cases of COVID-19. This evidence-based case report examined the association between Vitamin D status and COVID-19 severity. A literature search was done on PubMed, CENTRAL, EbscoHost and ProQuest database with keywords : 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. We found a valid and recent article which includes a cohort study that showed a significant association between Vitamin D deficiency and higher risk along with severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Low Vitamin D.

Pendahuluan

Pada Maret 2020, World Health Organization (WHO) menyatakan adanya pandemi global dikarenakan infeksi coronavirus, yang kemudian penyakit tersebut dikenal dengan nama COVID-19. Kasus infeksi pertama dilaporkan dari Wuhan, China pada akhir 2019 dan menyebar ke seluruh negara di dunia¹ tanpa terkecuali. Negara-negara dengan kepadatan penduduk tinggi merupakan daerah yang sangat terdampak COVID-19, dengan insidensi kasus di Indonesia melonjak sebagai gelombang kedua pada Juni dan Juli 2021. Angka mortalitas di Indonesia adalah yang tertinggi di Asia Tenggara.²

Manifestasi neurologi umum dijumpai pada pasien COVID-19.^{3,4} Manifestasi neurologi yang paling umum dijumpai adalah nyeri kepala, ensefalopati, anosmia, hilangnya kemampuan mengecap (*dysgeusia*), dan gangguan vascular.⁵ Adanya manifestasi neurologi berhubungan dengan tingkat keparahan dan prognosis yang lebih buruk.^{3,5}

Penelitian terdahulu menunjukkan manfaat vitamin D sebagai antioksidan dan peningkatan respon imunitas seluler⁶ dan memiliki manfaat untuk menghambat kerja sitokin pro inflamasi serta blokade signal angiopoietin (Ang)-2-Tie-2 pada jalur Renin-Angiotensin.^{7,8} Selain itu, telah diteliti mengenai manfaat vitamin D dalam supresi sitokin dan mengurangi keparahan distress nafas pada pasien COVID-19.^{9,10} Data meta analisis sebelumnya menunjukkan manfaat pemberian vitamin D2/D3 oral hingga dosis 2000 IU per hari adalah aman dan memiliki efek protektif terhadap infeksi saluran nafas.¹¹

Hingga saat ini, tidak ada agen terapeutik spesifik yang secara meyakinkan terbukti bermanfaat sebagai terapi COVID-19. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya potensi manfaat terapi vitamin D untuk pencegahan dan mengurangi tingkat keparahan COVID-19. Dilaporkan dua kasus COVID-19 dengan gejala berat dan manifestasi neurologi yang menunjukkan defisiensi vitamin D.

Kasus Klinis

Laporan dua kasus dengan konfirmasi COVID-19 berdasar pada pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Data karakteristik demografik, klinis, radiologik, dan laboratorik ditampilkan di Tabel 1. Pemeriksaan kadar vitamin D dilakukan dalam waktu 24 jam sejak pasien masuk rumah sakit,

kemudian pasien tetap diamati sampai keluar rumah sakit. Data gejala klinis dan laboratorik diperoleh dari rekam medik elektronik. Pasien dirawat akibat gejala pernafasan (sesak) dan desaturasi dengan manifestasi gejala neurologi.

Pengambilan data laboratorium dan radiologi dilakukan dalam rentang waktu 24 jam pasien masuk rumah sakit. Data radiologi untuk pneumonia dan *ground glass opacity* ditetapkan oleh dokter spesialis radiologi. Pengukuran kadar vitamin D menggunakan VIDAS 25(OH)D (bioMerleux Marcy l'Etoile France) untuk Vitamin D2 dan D3 dengan *Enzyme Linked Fluorescence Assay* (ELISA). Penetapan status vitamin D yaitu: defisiensi (25(OH)D <10 ng/dL), insufisiensi (25(OH)D 10-29 ng/dL), dan normal (25(OH)D levels 30-100 ng/dL)¹².

Tabel 1. Data Demografik, Klinis, dan Laboratorik Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan Manifestasi Gejala Neurologis

| Karakteristik Demografi | Pasien 1 | Pasien 2 |
|---------------------------------------|---|--|
| Usia (Tahun) | 59 | 61 |
| Jenis kelamin | Laki-laki | Perempuan |
| Gejala | Anosmia, demam, nyeri kepala, nyeri seluruh tubuh | Anosmia, nyeri kepala, delirium, demam |
| Komorbid | Pasca stroke iskemik, hipertensi | Pasca stroke iskemik, hipertensi, diabetes |
| Kadar vitamin D (ng/mL) | <8,1 | 10,6 |
| Status Vitamin D | Defisiensi | Defisiensi |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,4 | 16 |
| Sel darah putih (10 ³ /µl) | 11,80 | 12,14 |
| Sel darah merah (10 ⁶ /µl) | 3,94 | 5,14 |
| platelet (10 ³ /µl) | 251 | 174 |
| limfosit (%) | 14,0 | 16,8 |
| NLR | 20,3 (meningkat) | 18,9 (meningkat) |
| CRP | 26 (meningkat) | 32 (meningkat) |
| D-Dimer | 1812 (meningkat) | 1450 (meningkat) |
| Ro thorax | Pneumonia bilateral | Pneumonia bilateral |

NLR: *Neutrophil to lymphocyte ratio*; CRP: *c-reactive protein*

Rumusan Masalah

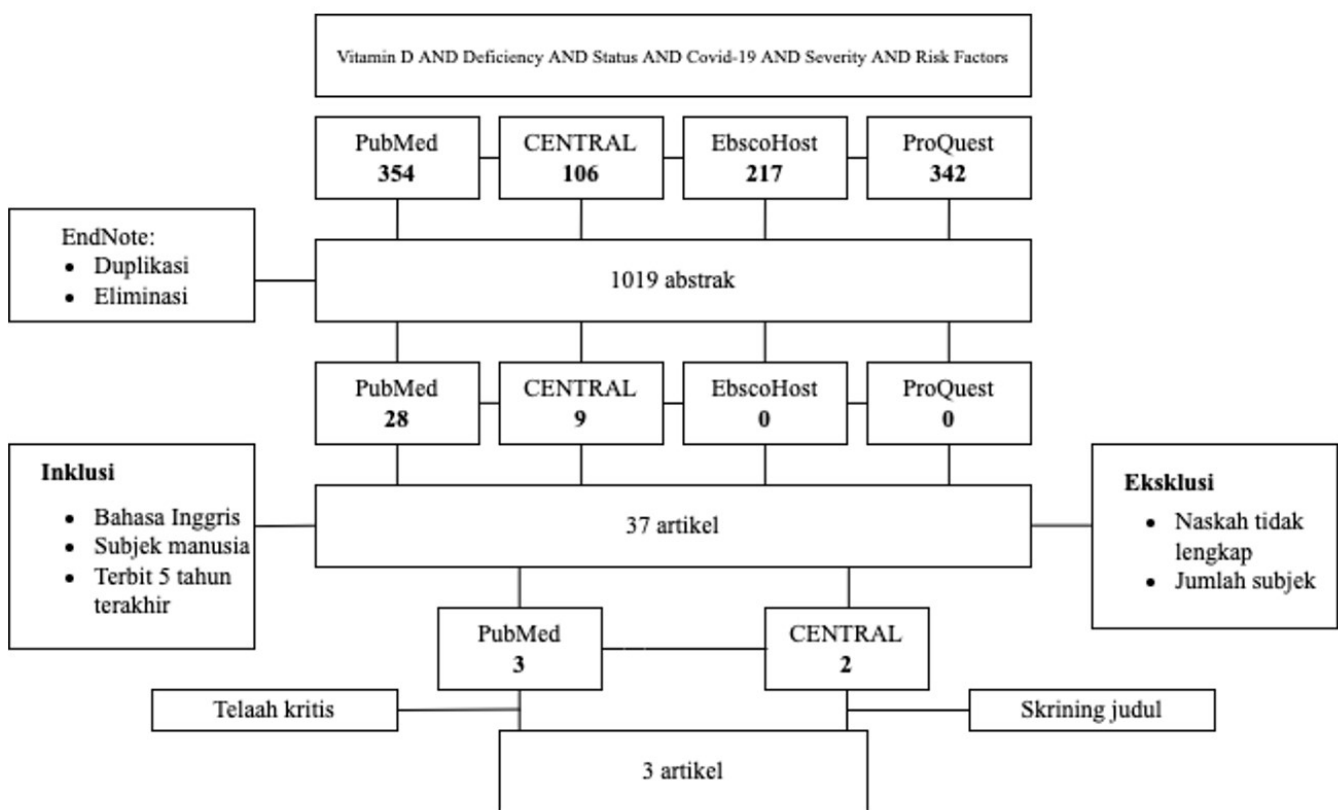
Kedua kasus menunjukkan gambaran radiologi pneumonia dan membutuhkan suplementasi oksigen *high flow* karena desaturasi. Nilai rasio neutrophil limfosit, D-Dimer, dan CRP menunjukkan angka yang tinggi. Ketiganya adalah prediktor inflamasi fase akut yang mengindikasikan keparahan penyakit.^{3,5} Kedua kasus menunjukkan defisiensi vitamin D sehingga muncul pertanyaan “apakah kadar vitamin D yang rendah merupakan faktor prediktor keparahan pada pasien dengan COVID-19?”. Pertanyaan klinik ini merupakan pertanyaan terkait

kausalitas/harm. Komponen PECO (*Population-Exposure-Comparison-Outcome*) pertanyaan klinik tersebut adalah sebagai berikut:

- (1) Populasi : pasien dengan COVID-19;
- (2) Eksposur: kadar vitamin D rendah,
- (3) Perbandingan : kadar vitamin D normal, dan
- (4) Luaran : keparahan COVID-19; sedang dan berat.

Studi kausalitas observasional dengan hirarki tertinggi adalah kohort. Pelacakan pustaka akan difokuskan pada desain kohort (*level of evidence 2A*).

Strategi Penelusuran Pustaka



Gambar 1. Flowchart Alur Pelacakan Pustaka

Pelacakan pustaka dilakukan pada awal bulan Oktober 2021 dan dilakukan di database PubMed, CENTRAL, EbscoHost, dan ProQuest. Kata kunci yang dimasukkan adalah: *vitamin D, deficiency, status, covid-19, severity, risk factor*. Dilakukan pembatasan literatur untuk mengeliminasi dan menghindari duplikasi dengan menggunakan EndNote. Kriteria inklusi literatur yaitu berbahasa Inggris, subjek penelitian manusia, dan terbit maksimal 5 tahun terakhir. Eksklusi yaitu dengan menentukan disain terbaik, kelengkapan naskah

dan jumlah subjek sehingga menghasilkan 3 artikel; peneitian oleh Demir et al¹³, Mariani et al¹⁴ dan Singh et al.¹⁵ Setelah melakukan telaah kritis mengenai *validity, relevance* dan *applicability*, didapatkan 1 artikel yaitu “*Vitamin D Deficiency is Associated with Positivity and Severity of the Disease*”.¹³

Hasil Penelusuran Pustaka

Tabel 2 menunjukkan ringkasan bukti ilmiah penelitian tersebut.

Tabel 2. Ringkasan Hasil Pelacakan Pustaka

| Nama (Tahun) | Metode | Subjek | Hasil |
|------------------------------|---------------------------------|---|--|
| Demir, et al ¹³ | Kohort retrospektif | 487 subjek dengan data vitamin D sebelum terdiagnosis COVID-19, diikuti berdasarkan pada status vitamin D | Subjek dengan kadar vitamin D rendah (<10 ng/ml) lebih berisiko terkena COVID-19 (44% VS 31%). Pada kelompok terkonfirmasi COVID-19, kelompok dengan nilai vitamin D >30 ng/ml secara bermakna memiliki kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) yang lebih rendah, gambaran paru-paru yang lebih baik, dan rawat hari inap yang lebih pendek. |
| Mariani, et al ¹⁴ | Studi ekologi/korelasi populasi | Data penduduk di 46 negara | Terdapat hubungan antara prevalensi defisiensi vitamin D di populasi dengan meningkatnya risiko terinfeksi COVID-19, tingkat keparahan serta risiko kematian oleh COVID-19. |
| Singh, et al ¹⁵ | Potong lintang | 156 subjek dengan data vitamin D serta komorbiditasnya | Subjek dengan kadar vitamin D rendah (20-30 ng/ml), obesitas, berusia lebih dari 50 tahun dan berjenis kelamin laki – laki memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi. Faktor risiko lain yaitu komorbiditas diabetes melitus dan hipertensi. |

Telaah kritis dilakukan menggunakan *CEBM University of Oxford appraisal tools* untuk literatur ekologi

dan prevalensi (potong lintang) dilakukan oleh dua penulis sebagai peninjau kemudian dituang dalam lembar kerja yang telah dirancang. Semua perbedaan diselesaikan dengan kesepakatan. Telaah dimulai dengan menilai *validity*, *importance* dan *applicability* (Tabel 3). Pertanyaan pertama untuk menilai apakah artikel tersebut valid atau tidak adalah “apakah kelompok pasien didefinisikan dengan cara yang serupa dalam segala aspek kecuali dalam hal paparan kausa?”. Jawaban pertanyaan ini adalah dengan melihat bagian metode penelitian. Pertanyaan kedua adalah “apakah paparan dan luaran klinik diukur dengan cara yang sama antara kedua kelompok (bisa objektif ataupun tersamar)?”. Bila paparan dan luaran bersifat objektif (misal: kematian atau data lab), maka penyamaran tidak perlu. Bila *outcome* klinik bersifat subjektif (misal: rasa nyeri, cemas, depresi), maka penyamaran (*blinding*) diperlukan. Penyamaran diperlukan untuk mencegah bias pengukuran.^{14,15}

Studi oleh Demir et al¹³ menunjukkan bahwa rekam medis dari 2600 pasien didiagnosa COVID-19 menggunakan metode RT-PCR yang dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D dalam rentang waktu 6 bulan sebelum penelitian dilakukan. Dari 227 subyek yang tersaring, terdapat empat kelompok subyek berdasarkan kadar vitamin D subyek. Untuk perbandingan, dilakukan rekap kadar vitamin D dari 260 pasien yang tidak mengidap COVID-19 dalam periode yang sama dengan penelitian ini yaitu November 2019 hingga November 2020. Hasil pemeriksaan hemogram, biokimia dan penanda inflamatorik kedua

kelompok dibandingkan dan dicari variabel yang signifikan secara statistik. Tidak ada *missing data* terkonfirmasi. *Risk of bias* dianalisa menggunakan *Cochrane Tool to Assess Risk of bias in Cohort Studies*¹⁶ yang menunjukkan hasil *low risk of bias*.

Diskusi

Hingga saat ini, belum ada terapi preventif dan kuratif spesifik untuk penanganan COVID-19 selain penanganan simptomatik. Perbaikan gejala dan prognosis diyakini didapatkan dari suplementasi berbagai zat, termasuk antioksidan dan imunomodulator.¹⁷ Hasil telaah ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen yang terbukti meningkatkan risiko dan keparahan COVID-19.¹³

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang dapat disintesis melalui konversi *dehydrocholesterol* di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet B (UVB) dan dapat juga diperoleh dari sumber makanan. Vitamin D memberi efek terapeutik untuk tubuh sebagai neuroprotektor, menurunkan stress oksidatif, dan mengembalikan fungsi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAS) yang terganggu pada patogenesis COVID-19 dengan manifestasi gangguan neurovascular.⁴ Sebelumnya, telah diteliti korelasi vitamin D dengan berbagai gangguan sistem pernafasan yang menunjukkan hasil bervariasi, baik korelasi negatif¹⁸ maupun positif^{11,19} dengan kadar 25(OH)D lebih dari 30 ng/ml dapat menurunkan risiko infeksi virus Epstein-Barr, Herpes Zooster, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), campak, dan Ebola.²⁰

Literatur yang digunakan untuk kajian pustaka pada studi ini adalah studi kohort retrospektif. Secara

umum, populasi yang digunakan pada penelitian oleh Demir et al¹³ mirip dengan kasus klinis yang digunakan pada studi ini dilihat dari tes diagnostik COVID-19, parameter biomarker yang digunakan dan diteliti sehingga hasil penelitian Demir et al¹³ relevan untuk diaplikasikan. Untuk mengeliminasi heterogenitas, Demir et al¹³ membagi subyek menjadi 4 kelompok berdasarkan kadar vitamin D dengan hasil 99 subyek memiliki kadar vitamin D <10 ng/ml; 73 subyek 10 – 20 ng/ml; 42 subyek 20 – 30 ng/ml; dan 13 subyek >30 ng/ml. Distribusi gender dikoreksi kontinyu menggunakan X²-test. Tidak ada biomarker yang signifikan secara statistik selain CRP dan D-Dimer. Hasil interpretasi radiologi yaitu gambaran *ground-glass* atau konsolidasi atau jumlah segmen paru yang terlibat terbukti signifikan secara statistik berhubungan dengan kadar vitamin D¹³ yang mendukung hasil kedua kasus klinik di studi ini. Demir et al¹³ menyimpulkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D berisiko tinggi mengidap COVID-19; selain itu pasien COVID-19 yang memiliki kadar vitamin D sufisien terbukti memiliki kadar CRP yang lebih rendah, D-dimer yang lebih rendah, rendahnya frekuensi terjadinya opasitas *ground-glass* dari gambaran radiologi toraks, dan durasi rawat inap yang lebih singkat dibandingkan dengan subyek berkadar vitamin D yang lebih rendah sehingga pertanyaan klinis studi ini dapat terjawab. Namun, penelitian Demir et al¹³ tidak bisa membuktikan peningkatan NLR yang dialami oleh kasus simulasi di studi ini, serta tidak adanya ukuran besaran hubungan *exposure* dengan *outcome* yang terstandard (misal : RR).

Berbagai kajian dan penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko terinfeksi dan keparahan COVID-19. Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada populasi lanjut usia, pasien dengan hipertensi, diabetes, dan obesitas yang semuanya terkait dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19.^{15,17} Suplementasi vitamin D berhubungan kausatif dengan penurunan insidensi dan tingkat keparahan dari berbagai infeksi virus terutama COVID-19, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi vitamin D yang optimal dapat menurunkan risiko infeksi dan dipertimbangkan menjadi salah satu terapi COVID-19 agar prognosis baik.^{9,21} Risiko mengalami gejala berat COVID-19 meningkat seiring dengan menurunnya kadar 25(OH)D dalam tubuh. Sebaliknya, gejala ringan COVID-19 cenderung dialami oleh pasien COVID-19 dengan kadar 25(OH)D optimal.¹⁹ Beberapa studi juga menunjukkan bahwa konsumsi vitamin D hingga 4.000 IU/hari dapat menurunkan

risiko infeksi pernapasan, Beberapa peneliti mempertimbangkan rekomendasi peningkatan dosis vitamin D hingga 4.000 IU/hari untuk dapat memberikan perlindungan terhadap COVID-19.¹⁷

Tabel 3. Daftar Tilik Telaah Kritis untuk Artikel Harm

| Kriteria | Demir, et al ¹³ | Mariani, et al ¹⁴ | Singh, et al ¹⁵ |
|--|--|--|--|
| <i>Apakah Hasil dari Studi Harm ini valid?</i> | | | |
| Disain Studi | Kohort Retrospektif | Studi Ekologi | Potong Lintang |
| Apakah ada kelompok pasien yang dijabarkan secara jelas, yang sama dalam berbagai hal selain daripada eksposur terhadap pengobatan atau penyebab yang lain? | Ya, studi kohort retrospektif | Tidak, sampel heterogen | Ya |
| Apakah pengobatan/ eksposur dan <i>outcome</i> klinis diukur dengan cara yang sama pada kedua kelompok (<i>assesmen outcome</i> baik secara obyektif maupun disamakan terhadap eksposur)? | Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR | NA | Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR |
| Apakah <i>follow-up</i> pasien pada penelitian ini cukup lama dan tuntas? | Ya, kurang lebih 1 tahun & data lengkap | NA | Tidak, kurang lebih 1,5 bulan & data lengkap |
| <i>Apakah hasilnya memuaskan untuk sebagian tes diagnostik untuk sebab-akibat?</i> | | | |
| Apakah jelas bila eksposur mendahului onset dari <i>outcome</i> ? | Ya, karena studi kohort | Tidak, sampel heterogen | Tidak, karena studi potong lintang |
| Apakah ada gradien <i>dose-response</i> ? | Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19 | Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19 | Tidak |
| Apakah ada bukti positif dari penelitian " <i>de challenge-rechallenge</i> "? | Tidak ada | NA | Tidak |
| Apakah hubungan/ <i>association</i> dari studi ke studi konsisten? | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada | Ya, bukti penelitian sebelumnya ada |
| Apakah hubungan tersebut masuk akal secara biologis ? | Ya, mekanisme jelas | Ya, mekanisme jelas | Ya, mekanisme jelas |
| <i>Apakah hasil artikel ini dapat diterapkan secara relevan pada studi?</i> | | | |

| | | | |
|--|--|--|---------------------------------------|
| Apakah kedua kelompok subjek studi merupakan kelompok serupa dan direkrut dari populasi yang sama? | Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap | Tidak, sampel heterogen | Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap |
| Apakah hasil studi ini dapat menjawab pertanyaan penelitian? | Ya, defisiensi vitamin D berhubungan dengan meningkatnya risiko terkena COVID-19 | Tidak, bukti dari studi observasional menunjukkan hubungan antara risiko COVID-19 dan kematian bergantung individu | Ya, |
| <i>Apakah hasil yang valid dari studi harm ini penting ?</i> | | | |
| Apa ukuran besaran untuk hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Berhubungan dan tidak berhubungan (statistik) | <i>Incidence Rate Ratio</i> (IRR) | <i>Risk ratio</i> (RR) |
| Apa estimasi keakuratan hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ? | Ya; data presisi, nilai SD kecil | NA | Ya; data presisi, nilai SD kecil |

Kesimpulan

Telah dilaporkan dua kasus COVID-19 dengan gejala neurologis yang mengalami defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen dari gejala berat COVID-19. Suplementasi vitamin D diperlukan agar kadar vitamin D tubuh optimal.

Daftar Pustaka

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 20;382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Satgas Covid-19. Peta Sebaran Covid-19 [Internet]. Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19: Jakarta; 2020 [diakses 1 Februari 2021]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
- Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. Neurological manifestations of COVID-19 - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract*. 2020;2:51. doi: 10.1186/s42466-020-00097-7.
- Padda I, Khehra N, Jaferi U, Parmar MS. The Neurological Complexities and Prognosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:2025–36. doi: 10.1007/s42399-020-00527-2.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:565. doi: 10.3389/fneur.2020.00565.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240–70. doi: 10.3390/nu7064240
- Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017;27. doi: 10.1002/rmv.
- Arboleda JF, Fernandez GJ, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-mediated attenuation of miR-155 in human macrophages infected with dengue virus: Implications for the cytokine response. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2019;69:12–21. doi: 10.1016/j.meegid.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12:1–19. doi: 10.3390/nu12040988
- McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J*. 2020;113:58.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- Arneson WL, Arneson DL. Current Methods for Routine Clinical Laboratory Testing of Vitamin D Levels. *Lab Med*. 2013;44:e38–42. doi.org/10.1309/LMONQZQ27TIN7XFS
- Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol*. 2021;93:2992–9. doi: 10.1002/jmv.26832
- Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, et al. Association between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Heal Secur*. 2021;19:302–8. doi: 10.1089/hs.2020.0137
- Singh S, Nimavat N, Singh AK, Ahmad S, Sinha N. Prevalence of low level of vitamin d among covid-19 patients and associated risk factors in India – a hospital-based study. *Int J Gen Med*. 2021;14:2523–31. doi: 10.2147/IJGM.S309003
- Cochrane. Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies [Internet]. Diakses 2 Maret 2021. <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/bias/files/uploads/Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies.pdf>.
- Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, et al. Covid-19 and high-dose Vitamin D supplementation trial in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:1–10. doi: 10.1186/s13063-020-04928-5.
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection

- and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32:1195–8. doi:10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electron J.* 2020;2019:1–9. doi:10.2139/ssrn.3571484
 20. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3. doi: 10.1126/science.1123933
 21. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus—Covid-19: what can we do to minimize risks. *Eur J Biomed.* 2020;7:432-8.