

Analisis Nilai Rasio Netrofil Limfosit, Rasio Trombosit Limfosit dan Kadar Vitamin D pada Pasien COVID-19 Berdasarkan Derajat Keparahan Penyakit

Nelly Tolla^{1,2}, Uleng Bahrin³, Salsa Anggeraini⁴, Nur Faidah⁵, Pudya Hanum P⁶, Dara Ugi A⁷, Ayu Lestari⁵

¹)Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia.

²)Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia.

³)Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, Indonesia.

⁴)Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia.

⁵)Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia.

⁶)Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia.

⁷)Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia.

Corresponding author : nur.faidah1401@gmail.com

Abstract

Background: Clinical manifestations of COVID-19 range from asymptomatic cases to multiorgan failure leading to death. Increased morbidity and mortality are associated with several factors, including age, gender, comorbidities, and the inflammatory response. Dysregulation of proinflammatory cytokines, triggered by innate immunity, plays a critical role in determining prognosis, as indicated by elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), which serve as markers of inflammation. Vitamin D, known for its immunomodulatory properties, may help mitigate cytokine storm mechanisms. Although vitamin D deficiency has been linked to poor outcomes, studies exploring its role in inflammation-related conditions, particularly in COVID-19, remain limited. **Methods:** This descriptive-analytical cross-sectional study involved 88 COVID-19 patients at Hasanuddin Teaching Hospital. Patients were grouped based on disease severity. Blood samples were collected to measure neutrophil, lymphocyte, platelet, and vitamin D levels. NLR and PLR were calculated from complete blood counts using a hematology analyzer based on flow cytometry, while vitamin D levels were assessed using ELISA. **Results:** The Kolmogorov-Smirnov test showed significant differences in NLR and PLR between the two groups. Patients with severe COVID-19 had higher NLR (8.09 ± 5.40 vs. 2.82 ± 1.86) and PLR (34.35 ± 16.52 vs. 11.35 ± 6.98) compared to those with mild-moderate symptoms. Although vitamin D levels remained within normal ranges, patients with severe disease exhibited lower mean levels (16.62 ± 6.28) than those with milder disease (19.62 ± 7.89). **Conclusion:** NLR and PLR can serve as useful markers of systemic inflammation in COVID-19. Lower vitamin D levels may be associated with increased disease severity. Further research is needed to explore the therapeutic implications of vitamin D status in COVID-19 patients.

Keywords : Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Vitamin D Level, COVID-19

Abstrak

Latar Belakang: Manifestasi klinis COVID-19 sangat beragam, mulai dari tanpa gejala hingga kegagalan multiorgan yang dapat menyebabkan kematian. Peningkatan morbiditas dan mortalitas dikaitkan dengan berbagai faktor, termasuk usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan respons inflamasi. Disregulasi sitokin proinflamasi yang dipicu oleh imunitas bawaan berperan penting dalam menentukan prognosis, ditandai dengan peningkatan rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan rasio trombosit-limfosit (PLR) sebagai penanda inflamasi. Vitamin D diketahui memiliki sifat imunomodulator yang dapat membantu mengurangi mekanisme badai sitokin. Meskipun defisiensi vitamin D telah dikaitkan dengan prognosis yang buruk, penelitian terkait peran vitamin D pada kondisi inflamasi, khususnya COVID-19, masih terbatas. **Metode:**

Penelitian ini merupakan studi potong lintang dengan pendekatan deskriptif-analitik yang melibatkan 88 pasien COVID-19 di Rumah Sakit Pendidikan Hasanuddin. Pasien dikelompokkan berdasarkan derajat keparahan

penyakit. Sampel darah diambil untuk mengukur kadar neutrofil, limfosit, trombosit, dan vitamin D. Nilai NLR dan PLR dihitung dari pemeriksaan darah rutin menggunakan alat hematologi berbasis flow cytometry, sedangkan kadar vitamin D diukur dengan metode ELISA. Hasil: Uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan perbedaan bermakna pada NLR dan PLR antara kelompok. Pasien dengan COVID-19 berat memiliki NLR ($8,09 \pm 5,40$ vs. $2,82 \pm 1,86$) dan PLR ($34,35 \pm 16,52$ vs. $11,35 \pm 6,98$) yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan gejala ringan-sedang. Meskipun kadar vitamin D berada dalam batas normal, pasien dengan penyakit berat memiliki kadar yang lebih rendah ($16,62 \pm 6,28$) dibandingkan pasien dengan gejala ringan-sedang ($19,62 \pm 7,89$). Kesimpulan: NLR dan PLR dapat digunakan sebagai penanda inflamasi sistemik pada pasien COVID-19. Kadar vitamin D yang lebih rendah berpotensi berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Diperlukan penelitian lanjutan terkait potensi terapi berdasarkan status vitamin D pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: Rasio Neutrofil Limfosit, Rasio Trombosit Limfosit, Kadar Vitamin D, COVID-19

PENDAHULUAN

Kasus COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan China dan dideklarasikan oleh WHO sebagai kasus gawat darurat Kesehatan dunia termasuk di Indonesia.^{1,2} Manifestasi klinis yang dialami oleh penderita COVID-19 bervariasi dari asimtomatik hingga menyebabkan kegagalan multiorgan. Faktor usia, jenis kelamin, penyakit sistemik dan respon inflamasi yang terjadi diduga berperan penting terhadap peningkatan angka kesakitan dan kematian.^{3,4} Laporan data epidemiologi terkait angka morbiditas dan mortalitas COVID-19 bervariasi di setiap negara.⁷ Faktor umur, penyakit komorbid, jenis kelamin, proses inflamasi dan peranan sistem imun dianggap ikut mempengaruhi tingkat kesakitan dan kematian di suatu negara. Dalam beberapa hasil penelitian, faktor yang terkait dengan peningkatan risiko kematian adalah jenis kelamin laki-laki, usia, pneumonia saat masuk rumah sakit, immunosupresi, dan riwayat penyakit tidak menular kronis misalnya hipertensi, DM tipe 2.^{2,3}

Infeksi virus digambarkan dengan replikasi virus yang cepat dan produksi sitokin proinflamasi hingga terjadinya badai sitokin yang menentukan progresifitas penyakit. Lonjakan sitokin inflamasi memicu terjadinya infiltrasi di jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru dan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin

berlebihan. Badai sitokin, jejas endotel kapiler paru dan hiperkoagulasi menyebabkan terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat. Beberapa parameter yang dapat digunakan dalam mendeteksi terjadinya badai sitokin seperti IL-1, IL-2, IL-6, dan TNF α .^{4,5} Beberapa tahun terakhir ini, rasio neutrofil limfosit atau *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) telah menjadi penanda baru inflamasi yang potensial untuk mengetahui adanya inflamasi kronik. Pada inflamasi kronik, hitung neutrofil akan meningkat dan hitung limfosit akan menurun.^{8,9}

Hubungan antara RNL, RTL dan kadar vitamin D pada pasien COVID-19 telah menjadi fokus banyak penelitian karena biomarker ini dianggap dapat mencerminkan derajat peradangan sistemik dan status imun pasien. Pada pasien dengan COVID-19 derajat berat, umumnya ditemukan peningkatan jumlah neutrofil dan trombosit, serta penurunan limfosit akibat respons imun yang hiperaktif dan fenomena badai sitokin. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan nilai NLR dan PLR, yang telah dikaitkan dengan risiko komplikasi lebih tinggi, perburukan klinis, bahkan kematian. Vitamin D diketahui berperan penting dalam modulasi sistem imun. Vitamin ini memiliki kemampuan untuk menekan pelepasan sitokin proinflamasi serta mendukung fungsi limfosit T dan B dalam melawan infeksi virus. Pada pasien COVID-19, defisiensi vitamin D secara konsisten dikaitkan dengan penurunan

imunitas adaptif dan peningkatan inflamasi, yang pada akhirnya dapat memicu peningkatan NLR dan PLR.

Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan kadar vitamin D yang rendah cenderung memiliki NLR dan PLR yang lebih tinggi, serta gambaran klinis yang lebih berat. Hal ini menunjukkan adanya hubungan negatif antara kadar vitamin D dengan biomarker inflamasi tersebut. Dengan kata lain, semakin rendah kadar vitamin D, semakin tinggi NLR dan PLR, yang mencerminkan kondisi inflamasi yang lebih parah. Status kecukupan kadar vitamin D diasumsikan memainkan peranan penting terhadap peningkatan angka mortalitas COVID-19. Angka kematian ditemukan relatif lebih tinggi pada negara dengan insidensi defisiensi vitamin D. Vitamin D berperan dalam menghambat ekspresi dan mengurangi transkripsi beberapa sitokin proinflamasi, memiliki efek antiproliferatif yang poten pada sel T, menurunkan produksi antibodi pada sel B dan paling penting dapat menghambat pelepasan sitokin proinflamasi. Secara teoritis, vitamin D mempunyai peranan penting pada penghambatan badai sitokin karena vitamin D merupakan suatu imunomodulator, yang berarti memiliki efek imunostimulan dan immunosupresif pada keadaan tertentu.^{5,6} Penelitian ini bertujuan untuk menilai RNL,RTL dan kadar vitamin D berdasarkan derajat keparahan penyakit.

METODE

Penelitian dilakukan pada bulan Maret 2022 di Rumah sakit Universitas Hasanuddin untuk pengambilan sampel pasien COVID-19 dan di Laboratorium RSP Unhas untuk pemeriksaan kadar vitamin D. Sebanyak 88 sampel, 36 diantaranya adalah laki-laki dan 52 adalah pasien wanita. Pasien COVID-19 dikelompokkan berdasarkan keparahan penyakit menjadi derajat parah sebanyak 24 orang dan derajat ringan-sedang adalah 64 orang. Kriteria inklusi adalah pasien yang

telah didiagnosis oleh klinisi sebagai pasien COVID-19 berdasarkan hasil pemeriksaan fisis, hasil pemeriksaan swab PCR positif dan atau gambaran radiologi.

Setiap sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan diperiksa kadar vitamin D dengan menggunakan alat imunologi dengan metode ELISA. Hasil pemeriksaan RNL dan RTL diperoleh dari hasil pemeriksaan darah rutin dengan menggunakan alat hematology analyzer dengan metode *flowcytometry* sebagai penanda inflamasi, D-Dimer akan diperiksa dengan menggunakan alat imunologi dengan metode ELISA. Ketiga metode ini memberikan hasil dengan sensitivitas dan spesivitas yang tinggi.

Distribusi data akan diuji berdasarkan uji kolmogorov-smirnov. Uji beda menggunakan uji T-test dan uji korelasi diukur dengan uji pearson jika distribusi data normal.

HASIL

Penelitian dilakukan selama 3 bulan dengan mengumpulkan sampel dan hasil data rekam medik. Sampel penelitian terdiri dari 88 sampel pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien COVID-19 yang tergolong derajat parah adalah 24 orang dan 64 tergolong derajat ringan-sedang. Terdapat 34 responden berjenis kelamin laki-laki dan 52 berjenis kelamin wanita dengan umur rata-rata 43 tahun. (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Parameter	N/(Mean±SD)	p-value
<u>Jenis Kelamin</u>		
<u>Laki-laki</u>	36 (40.9%)	
<u>Perempuan</u>	52 (59.1%)	
<u>Umur (Tahun)</u>		
<u>< 40 tahun</u>	44 (50 %)	
<u>41-49 tahun</u>	8 (9.1 %)	
<u>50-60 tahun</u>	15(17 %)	
<u>>60 tahun</u>	21(23.9%)	
<u>Umur (tahun)</u>	43.45 ±17.59	0.003
<u>Hb (gr/dl)</u>	12.53 ± 2.29	0.059*
<u>WBC</u>	8.35 ± 3.53	0.000
<u>Netrofil</u>	64.88 ± 14.25	0.144*
<u>Limfosit</u>	24.85 ± 13.07	0.013
<u>Trombosit</u>	287.83 ± 122.57	0.238*
<u>Monosit</u>	8.15 ± 3.35	0.000
<u>ALC</u>	1889.48 ± 1078.97	0.002
<u>RNL</u>	5.83 ± 7.78	0.000
<u>RTL</u>	16.99 ± 14.74	0.000
<u>Vit.D (µg/ml)</u>	20.14 ± 12.15	0.000
<u>Keparahan penyakit</u>		
<u>Gil ringan-sedang</u>	64 (72.3%)	
<u>Gejala berat</u>	24 (27.2 %)	

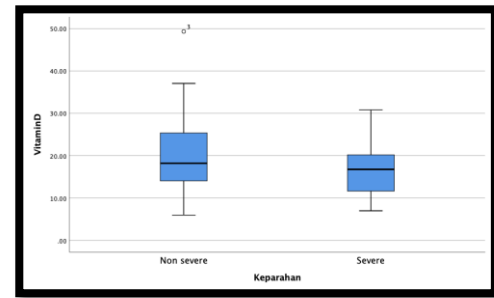
Keterangan: Hemoglobin(Hb), *White Blood Cells*(WBC), *Absolute Lymphocyte Count*(ALC), Rasio Netrofil limfosit(RNL), Rasio Trombosit Limfosit (RTL), Standar Deviasi (SD), *distribusi data (P-Value) Normal.

Tabel 1 menunjukkan pasien COVID-19 paling banyak dialami pada usia dibawah 40 tahun, yaitu sebanyak 44 orang (50%) lebih banyak pada perempuan. Nilai rata-rata RNL adalah 5.83 ± 7.78 dan nilai rata-rata RTL adalah 16.99 ± 14.74 dengan kadar vitamin D masih dalam batas normal dengan rata-rata sekitar 20.14 ± 12.15 mg/dl. Distrubusi data dilakukan dengan uji kolmogrov-smirnov, umumnya data tidak berdistribusi normal.

Tabel 2. Perbedaan Nilai RNL pada pasien COVID-19

	N	RNL Value		
		Min/Max	Mean ± SD	P-value
<u>Derajat ringan-sedang</u>	64	0.11 / 8.09	2.82 ± 1.86	0,000*
<u>Derajat Berat</u>	24	1.36 /23.68	8.09 ± 5.40	

Keterangan : Minimum-Maximum (Min-Max), Standar deviasi (SD), T-Test test *



Berdasarkan hasil uji T-test diperoleh adanya perbedaan signifikan antara nilai RNL pada pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan penyakit dengan nilai $p\text{-value} < 0.00$.

Tabel 3. Perbedaan Nilai RNL pada pasien COVID-19

	N	RTL Value		
		Min/Max	Mean ± SD	p-value
<u>Derajat ringan-sedang</u>	64	0.66 / 45.97	11.35 ± 6.98	0,000*
<u>Derajat Berat</u>	24	5.04 /70.20	34.35 ± 16.52	

Keterangan: Minimum-Maximum (Min-Max), Standar deviasi (SD), T-test *

Berdasarkan hasil uji T-Test, diperoleh adanya perbedaan signifikan antara nilai RTL pada pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan penyakit dengan nilai $p\text{-value} < 0.00$.

Tabel 4 Perbedaan Kadar Vitamin D pada pasien COVID-19

	N	Vitamin D		
		Min/Max	Mean ± SD	p-value
<u>Derajat ringan-sedang</u>	64	5.97 / 49.32	19.62 ± 7.89	p,069
<u>Derajat Berat</u>	24	6.98 /30.80	16.62 ± 6.28	

Keterangan : Minimum-Maximum (Min-Max), Standar deviasi (SD), T-test *

Tabel 4 menunjukkan Tidak ada perbedaan kadar vitamin D pada pasien COVID-19 dengan derajat ringan-sedang dan derajat berat. Kadar vitamin D pada

kedua pasien masih berada dalam batas normal, Namun, kadar vitamin D pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan berat lebih rendah (19.62 ± 7.89) dibandingkan pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan-sedang.

Tabel 5. Hubungan antara RNL dan RTL dengan kadar vitamin D pada Pasien COVID-19 berdasarkan keparahan penyakit

Variabel	Vitamin D			
	Bivariate		Partial	
	r	P	R	p
NLR	-0,018	0,865	-0,037	0,732
PLR	-0,073	0,502	-0,002	0,986

*Signifikan jika $p < 0,05$

Hasil uji korelasi Spearman rho tidak menunjukkan adanya korelasi antara kedua kelompok baik dengan uji korelasi bivariat maupun parsial dengan nilai $p\text{-value} > 0.05$ dengan hubungan korelasi terbalik.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di ruang perawatan khusus COVID-19 di rumah sakit Pendidikan Unhas untuk pengambilan sampel dan pemeriksaan darah rutin, pemeriksaan swab PCR dan pemeriksaan kadar vitamin D dilakukan di laboratorium penelitian RS Unhas. Sebanyak 88 pasien diikutsertakan dalam penelitian ini berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien COVID-19 dikelompokkan menjadi 2 kelompok berdasarkan derajat keparahan penyakit yaitu gejala ringan-sedang sebanyak 64 pasien dan dengan gejala berat sebesar 24 pasien. Pasien COVID-19 pada penelitian ini umumnya dialami oleh Wanita. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gita p,et al., 2021 dan hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rafingah, 2021 yang menemukan kasus COVID-19 pada pasien

laki-laki lebih banyak 52.8% dibandingkan dengan perempuan.^{10,11}

Penyakit COVID-19 merupakan penyakit infeksi virus yang ditransmisikan dari manusia ke manusia dengan masa inkubasi umumnya berlangsung 3-7 hari dengan gejala yang beragam mulai dari gejala ringan-sedang hingga gejala berat. Gejala COVID-19 kategori berat umumnya menyerupai pneumonia dan banyak mengalami disregulasi sitokin pada sitokin proinflamasi yang menyebabkan terjadinya *cytokine storm syndrome* (CSS). Badai sitokin terjadi ketika tubuh melepaskan terlalu banyak sitokin ke dalam darah dalam jangka waktu yang sangat cepat, terutama TNF- α , IL6 dan IL8 yang memiliki sifat proinflamasi. Kondisi ini membuat sel imun justru menyerang jaringan dan sel tubuh yang sehat, sehingga menyebabkan inflamasi.¹²

Kondisi ini umumnya terjadi pada beberapa individu yang memiliki penyakit komorbid, seperti hipertensi, diabetes, penyakit paru obstruktif kronik (perokok), penyakit jantung koroner, gagal ginjal, serta autoimunitas dan usia lanjut.¹⁰ Badai sitokin di paru paru menyebabkan inflamasi dan akumulasi cairan dan sel-sel imun yang pada akhirnya dapat menyebabkan obstruksi saluran pernapasan bahkan dapat menyebabkan kematian.¹¹ Selain itu, respons sitokin dapat menyebabkan kegagalan organ, yaitu jantung mengalami miokarditis, ginjal mengalami *acute kidney injury*, hati mengalami *acute ischemic liver*, otak mengalami ensefalitis hingga terjadi *Multiple Organ Dysfunction Syndrom (MODS)* yang dapat mengakibatkan kematian.^{8,9}

Jumlah pasien pada penelitian ini, yang mengalami gejala berat lebih sedikit dibandingkan dengan gejala ringan-sedang. 17 orang yang mengalami derajat parah

berusia diatas 40 tahun dan umumnya mengalami penyakit komorbid hipertensi dan DM. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rafingah, 2021 bahwa terdapat hubungan antara umur dengan penyakit komorbid pada pasien COVID-19, dimana pasien yang memiliki penyakit komorbid lebih dari satu berisiko mengalami kematian sebesar 5 kali dibandingkan pasien yang hanya memiliki satu macam komorbid. Hal ini juga memperberat manifestasi klinis dari pasien.¹¹

Banyak penelitian yang telah dikembangkan untuk menilai status penyakit maupun prognosis pasien dengan menggunakan pemeriksaan darah tepi sederhana yang dapat menilai proses inflamasi sistemik. Rasio neutrofil-limfosit (RNL), dan rasio trombosit-limfosit (RTL) merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat dilakukan untuk menentukan prognosis pasien terkait kondisi inflamasi sistemik dalam berbagai situasi klinik termasuk pada pasien COVID-19.¹² Penelitian yang dilakukan oleh JP Liu, 2020 mengungkapkan bahwa peningkatan NLR merupakan biomarker prognostik independen untuk pasien COVID-19 dan dapat direkomendasikan sebagai alat praktis untuk menilai prognosis dan untuk mengevaluasi tingkat keparahan gejala klinis pada pasien COVID-19. Nilai RNL menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara pasien dengan gejala ringan-sedang dan gejala berat.^{4,12,14}

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (Reactive Oxygen Species) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC

(Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, faktor nekrosis tumor, *granulocyte colony stimulating factor*, dan *interferon-gamma factors*, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. Di samping itu, respon imun akibat inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4⁺ limfosit T dan meningkatkan CD8⁺ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan RNL memicu progresivitas COVID-19.^{15,16,17}

Kadar RNL pada pasien COVID-19 dengan derajat berat pada penelitian ini lebih tinggi (8.09 ± 5.40) daripada derajat ringan-sedang (2.82 ± 1.86). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Devingah, 2020 bahwa Peningkatan rasio neutrofil- limfosit diketahui berhubungan dengan keparahan dari suatu penyakit dan dapat dipertimbangkan sebagai *biomarker* yang independen untuk mengindikasi *outcome* yang buruk.¹⁵

Jumlah trombosit pada pasien COVID-19 terutama dengan gejala berat mengalami penurunan jumlah. Mekanisme SARS-CoV-2 yang menyebabkan trombositopenia belum diketahui. Pemeriksaan histologis nekrosis paru dari pasien COVID-19 mengungkapkan kerusakan alveolar difus bilateral dengan eksudat fibromiksoid seluler dan infiltrat inflamasi mononuklear interstisial yang didominasi oleh limfosit.^{18,19} Jaringan paru yang rusak akan menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit di paru-paru, dan pembentukan trombus di tempat cedera

dapat menyebabkan konsumsi trombosit dan megakariosit. Selain itu, SARS-CoV-2 menginduksi keadaan koagulopati intravaskular diseminata tingkat rendah yang ditandai dengan peningkatan D-dimer dan fibrinogen.^{14,15,19}

Hasil uji T-test pada penelitian ini menunjukkan bahwa nilai RTL pada pasien dengan gejala berat lebih tinggi dari pasien gejala ringan-sedang dengan nilai mean 34.35 ± 16.52 . Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Irawaty di RSUP Adam Malik Medan, 2021 yang menyimpulkan bahwa peningkatan RTL pada pasien COVID 19 dapat digunakan sebagai indikator prognostik dan tingkat keparahan pada pasien COVID-19. Namun berbeda halnya penelitian yang dilakukan oleh Yang et al, 2020 tidak menunjukkan adanya korelasi positif antara PLR dengan risiko dan derajat keparahan penyakit COVID-19.^{3,20}

Hingga saat ini, penanganan COVID-19 masih berfokus pada pencegahan infeksi dan pengobatan gejala. Jenis pengobatan disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, sehingga antara pasien satu dengan lainnya, mendapatkan jenis pengobatan yang berbeda. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan infeksi COVID-19. Kekurangan vitamin D juga diduga berpotensi menjadi salah satu faktor, dari segi risiko, perkembangan, hingga perburukan infeksi COVID-19.¹⁷ Vitamin D diketahui memegang peranan kunci untuk meregulasi sistem imun baik pada penyakit infeksi maupun penyakit autoimun, sehingga vitamin D diyakini memiliki kaitan erat dengan infeksi COVID-19.^{16,18} Analisis keparahan infeksi COVID-19 berdasarkan survei status vitamin D di Eropa menunjukkan bahwa negara dengan jumlah kasus defisiensi

vitamin D yang tinggi berhubungan dengan tingginya jumlah kasus dan kematian akibat COVID-19. Di Amerika, studi preliminer menemukan korelasi kuat antara defisiensi vitamin D dengan morbiditas dan mortalitas akibat COVID-19. Penelitian ini tidak menunjukkan adanya defisiensi vitamin D pada kelompok COVID-19 dengan gejala ringan-sedang dan berat.^{22,23} Studi yang dilakukan oleh Campi, 2021 juga mendapatkan temuan bahwa pasien COVID-19 dengan defisiensi vitamin D akan memiliki luaran klinis yang lebih buruk, termasuk kematian meskipun telah mendapatkan terapi. mendapatkan perawatan intensif di rumah sakit selama 3 – 36 hari.²⁴ Hasil penelitian ini berlawanan dengan penelitian sebelumnya, kadar vitamin D pada kedua kelompok masih dalam batas normal meskipun kadar vitamin D pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan berat lebih rendah dibandingkan pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan-sedang .

Aktivasi innate immune response yang berkelanjutan dapat mengakibatkan badai sitokin, sehingga perlu dihentikan saat fungsinya sudah optimal. Peranan vitamin D sangat penting baik pada innate immune response maupun adaptive immune response. Selain itu, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ juga membantu meregulasi sel Treg, yakni sel yang berperan penting dalam mencegah badai sitokin akibat infeksi virus, terutama virus yang menyerang saluran pernapasan.^{25,26} Saat tubuh mengalami defisiensi vitamin D, maka akan lebih rentan terjadi disregulasi dari sistem imun dan lebih berisiko mengalami badai sitokin.^{27,28} Badai sitokin dapat ditandai dengan berbagai gejala konstitusional, inflamasi sistemik, dan disfungsi multiorgan yang berakibat pada ARDS, koagulopati, dan ensefalopati.²⁴

Vitamin D juga membantu meningkatkan produksi β -defensin2 yang berfungsi membantu produksi sitokin antivirus guna meningkatkan jumlah monosit, makrofag, neutrofil, dan sel T pada lokasi infeksi. Pada kasus COVID-19, cathelicidin dan defensin dapat mencegah invasi virus ke dalam sel, menekan replikasi virus serta meningkatkan proses autofagi virus guna meningkatkan viral clearance.

²⁹Fungsi sel NK dan respon imun humoral pada individu yang berusia diatas 60 tahun, mengalami penurunan sehingga respon imun menjadi tidak seimbang, memicu pelepasan sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- α , dan menyebabkan terjadinya badai sitokin. Kondisi ini yang kemudian dapat menyebabkan individu berusia 65 tahun atau lebih, yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang berusia dibawah 65 tahun.^{25,26,30}

KESIMPULAN

Nilai RNL dan RTL berbeda secara signifikan pada kedua kelompok dan lebih tinggi pada kelompok dengan derajat penyakit yang berat. Kadar vitamin D pada kedua kelompok masih dalam batas normal pada kedua kelompok, Akan tetapi kadar vitamin D pada pasien dengan gejala berat lebih rendah dibandingkan dengan gejala ringan-sedang.

Referensi

1. WHO. 2021. WHO. *Coronavirus (COVID-19) Dashboard* [WWW Document]. who.int.URL <https://covid19.who.int/> (accessed 8.23.21).
2. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. *The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for*

- COVID-19*. J Transl Med. 2020;18(1):1–12
3. Yang, A. P., Liu, J., Tao, W., & Li, H. M. (2020). *The diagnostic and predictive role of NLR, d- NLR and PLR in COVID-19 patients*. International immunopharmacology, 106504.
4. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Song, M.. et al., (2020). *Neutrophil-to- lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage*. MedRxiv.doi:<https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>
5. Baktash, V., Hosack, T., Patel, N., Shah, S., Kandiah, P., Van den Abbeele, K., Mandal, AKJ., Missouriis, CG. (2020). *Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19*. Postgrad Med J. 97, 442–447. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712>.
6. Wacker M, Holick M. *Vitamin D: Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation*. Nutrients 2013;5(1):111–48. <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
7. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. *Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers*. Sci Rep. 2020;10(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
8. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. *Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients*. BMC Endocr Disord. 2015;15(1):9.
9. American Diabetes Associations. *Epidemiology and impact of peripheral arterial disease in people with diabetes*. Diabetes. 2003;26(12):3333–41.

10. Puspitasari G., Dinda P.N., Farmindo H., Sabrina A.Y.P., Lilia PP, dkk. *Defisiensi Vitamin D Dengan Tingkat Mortalitas Pasien COVID-19 Yang Dirawat Di Rumah Sakit*. Higeia Journal Of Public Health Research And Development. Vol.6 No.1 Oktober 2021: Hal. 20-30. [Http://Journal.Unnes.Ac.Id/Sju/In dex.Php/ Higeia](http://Journal.Unnes.Ac.Id/Sju/In dex.Php/ Higeia).
11. Rachman A, Rizky R, Khomaeni A, Anggraini I, *The association between vitamin D deficiency and the clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients*, Pub-Med. DOI: 10.12688/f1000 research.132214.4
12. Murillo-Zamora E, Hernandez-Suarez C. *Survival in adult in patients with COVID-19*. medRxiv. 2020 May 26;2020.05.25.20110684.
13. H. Ying, Q. Deng, B. He, Y. Pan, F. Wang, H. Sun, J. Chen, X. Liu, S. Wang, *The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients*, Med. Oncol. (Northwood, Lond., Engl.) 31 (12) (2014) 305.
14. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. *Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet- lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea*. Medicine(Baltimore).2018;97:26(e11 138).
15. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 The Indonesian Journal Of Infectious Disease | Volume 8 No.1 8 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
16. Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M., Merle, U. 2020. *Vitamin D deficiency and COVID-19*. Nutrients 12. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.LET.20>.
17. Li, G., & Fan, Y. (2020). *Coronavirus infections and immune responses*. Journal of Medical Virology. 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.2568>.
18. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. Lancet Respir Med 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.0.
19. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, Thornton EE, Headley MB, David T, Coughlin SR, et al. *The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors*. Nature 2017;544:105–109. doi:10.1038/nature21706.
20. Irawaty Nony, Ganie, Ratna. *Perbedaan Nilai Rasio Trombosit/Limfosit Berdasarkan Derajat Keparahan Penyakit pada Pasien Covid-19 Di RSUP H. Adam Malik Medan*. Repositori Institusi Universitas Sumatera Utara. 2021. <https://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/45391>
21. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. *Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank*. Eur J Nutr. 2020;(0123456789):4–7. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02372-4>
22. Pugach, I.Z., Pugach, S. 2021. *Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from*

- COVID-19 in Europe*. Wien. Klin. Wochenschr. 133, 403–405. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01833-y>
23. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A. *The possible role of vitamin D suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients*. medRxiv [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v4>
 24. Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., et al., 2021. *Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy*. BMC Infect. Dis. 21, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06281-7>
 25. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-castro M, Formenti AM. *Vitamin D and COVID-19*. 2020;133–47
 26. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. *Regulatory T cells induced by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance*. J Immunol. 2001;167:1945–53. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.4.1945>
 27. Fajgenbaum, D.C., June, C.H. 2020. Cytokine Storm. N. Engl. J. Med. 383,2255–2273. <https://doi.org/10.1056/nejmra2026131>
 28. Meltzer, DO., Best, TJ., Zhang, H., Vokes, T., Arora,V., Solway,J. (2020). *Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID19 Test Results*. JAMA Network. 3(9), e2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>.
 29. Sherwani, S., Khan, M.W.A. 2020. *Cytokine response in SARS-CoV-2 infection in the Elderly*. J. Inflamm. Res.13,737–747.<https://doi.org/10.2147/JIR.S276091>
 30. Daniel C, Sartory N, Zahn N, Radeke H, Stein J. *Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile*. J Pharmacol Exp Ther. 2008;324:23–33. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.127209>