

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIS TERHADAP LUARAN KLINIS  
PASIEN COVID-19**  
*(STUDI TERHADAP Glasgow Prognostic Score (mGPS), Inflammatory Nutritional  
Index (INI) dan Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI))*

***THE EFFECT OF MEDICAL NUTRITION THERAPY ON CLINICAL  
OUTCOMES IN COVID-19 PATIENTS***  
*(STUDY of Glasgow Prognostic Score (mGPS), Inflammatory Nutritional Index (INI)  
dan Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI))*

**LISTA ANDRIYATI**

**C117216202**



**DEPARTEMEN ILMU GIZI**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIS TERHADAP LUARAN KLINIS  
PASIEEN COVID-19  
(STUDI TERHADAP *Glasgow Prognostic Score (mGPS), Inflammatory Nutritional  
Index (INI) dan Prognostic Inflammatory-Nutritlon Index (mPINI)*)**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Lista Andriyati  
Nomor Pokok: C117216202


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk  
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 13 September 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:


Pembimbing I

Pembimbing II



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

  
dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK  
NIP. 197607042002121003

Ketua Program Studi,

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

Dekan Fakultas,

  
  
Prof. dr. Sudu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed  
NIP. 196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Lista Andriyati  
Nomor Induk Mahasiswa : C117216202  
Jenjang Pendidikan : Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Program studi : Ilmu Gizi klinik

Menyatakan bahwa Karya Akhir yang berjudul: PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIS TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN COVID-19 (STUDI TERHADAP *Glasgow Prognostic Score (mGPS)*, *Inflammatory Nutritional Index (INI)* dan *Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI)*)-THE EFFECT OF MEDICAL NUTRITION THERAPY ON CLINICAL OUTCOMES IN COVID-19 PATIENTS (STUDY of *Glasgow Prognostic Score (mGPS)*, *Inflammatory Nutritional Index (INI)* dan *Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI)*)

Adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi Karya Akhir ini hasil karya orang lain atau tanpa menyebut sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 November 2021



(Lista Andriyati)

## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan mengucapkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT, atas berkat, rahmat, kekuasaan dan anugrah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul “Pengaruh Terapi Nutrisi Medis Terhadap Luaran Klinis Pasien Covid-19 (Studi Terhadap *Glasgow Prognostic Score (mGPS)*, *Inflammatory Nutritional Index (INI)* dan *Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI)*)”

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M.,M.Med.Ed, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2018-2022 atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Gizi Klinik Universitas Hasanuddin Makassar.
2. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K), sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga, dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D,Sp.GK, sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga, dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
4. Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik dan sekaligus sebagai Penguji yang telah meluangkan waktu,

pikiran dan tenaga, dalam memberikan arahan, masukkan serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.

5. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K), sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
6. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
7. Sahabat angkatan Residen PPDS Gizi Klinik periode Januari 2017 Layle Rahmiyanti, Dina Noerlaila Hadju, Andi Syurma Sari Ismail, La Ode Jumadil Jaya Sentosa, Uli Rina Pelegia Simanjuntak, Iman Prawira Saputra, Andi Azizah, Herny, Nuraeni, Fatmawati Nur Husain, Silvia, yang telah sama-sama berjuang hingga akhirnya bisa menyelesaikan Pendidikan ini.
8. Teman-teman residensi Ilmu Gizi Klinik Universitas Hasanuddin atas dukungannya.
9. Terkhusus kepada:
  - a. Suami tercinta, drg. Sutiyo, Sp.Pros, terimakasih atas segala doa, dukungan dan kesabaran selama penulis menuntut ilmu.
  - b. Orang tua kami, Suwali dan Nur Adiyati, terima kasih atas segala doa dan dukungan kepada ananda selama ini.
  - c. Kakak kami, Yulia Nurliantari, Riana Sulestihan, Endang Prasetyawati, terima kasih atas segala doa, dukungan dan bantuan selama pendidikan.

- d. Mertua Kami, Kamdi dan Karminten, terima kasih atas segala doa dan dukungan kepada ananda selama ini.
- e. Putra-putriku Alike Alfathya, Erza Muhammad Al Fatih, Zea Shanum Alfathunnisa yang selalu memberikan semangat, menemani serta penghibur kami selama pendidikan. Semoga menjadi anak yang Sholeh dan Soleha, Aamiin.

Akhirnya dengan penuh kesadaran dan kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya serta penghargaan kepada semua pihak yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu. Kiranya tesis ini dapat bermanfaat buat pembaca dan semoga Allah SWT melimpahkan Berkat dan Karunia-Nya kepada kita semua.

Aamiin.

Makassar, November 2021

Penulis

## ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study is to determine the relationship between nutrition therapy and clinical outcomes in COVID-19 patients.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort with analytic observational approach of 200 patients aged more than 18 years old with mild symptoms COVID-19 hospitalized during April-December 2020 at Wahidin Sudirohusodo Hospital. From those, 183 patients were eligible to inclusion criteria. Data were obtained from medical record. We evaluated the inflammatory marker by subjective and objective methods. We assessed the inflammatory markers and outcome based on albumin and CRP result using modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), Inflammatory Nutritional Index (INI), Prognostic Inflammatory Nutritional Index (mPINI). Data were analysed using SPSS version 25.0.

**Result:** The data of 183 patients were analyzed, the highest age range is 18-40 years with 114 people (62.3%), followed by the age group 41-60 years as 53 people (29%) and the age group >60 years with 16 people (8.7%). The majority of patients were moderately malnourished (97.8%). The mean CRP value was  $8.61 \pm 26.30$  mg/dl and albumin was  $3.78 \pm 1.40$  mg/dl. The partial significance test found that mGPS had a significant effect on the length of stay and also the length of conversion with p value 0.030 and 0.008, respectively.

**Conclusion:** mGPS was significantly associated with the length of stay and also the length of conversion. The earlier the nutritional therapy is carried out, so that the patient does not fall into a condition of severe malnutrition so as to avoid severe COVID-19 infection.

**Keyword:** COVID-19, inflammation, malnutrition, albumin, CRP.

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara terapi nutrisi dengan luaran klinis pada pasien COVID-19.

**Metode:** Kami melakukan penelitian kohort retrospektif dengan pendekatan observasional analitik terhadap 200 pasien berusia lebih dari 18 tahun dengan gejala ringan COVID-19 yang dirawat di RS selama April-Desember 2020 di RS Wahidin Sudirohusodo. Dari jumlah tersebut, 183 pasien memenuhi kriteria inklusi. Data diperoleh dari rekam medis. Kami mengevaluasi penanda inflamasi dengan metode subjektif dan objektif. Kami menilai penanda inflamasi dan hasil berdasarkan albumin dan hasil CRP menggunakan Skor Prognostik Glasgow yang dimodifikasi (mGPS), Indeks Nutrisi Inflamasi (INI), Indeks Nutrisi Inflamasi Prognostik (mPINI). Data dianalisis menggunakan SPSS versi 25.0.

**Hasil:** Data 183 pasien dianalisis, rentang usia tertinggi adalah 18-40 tahun dengan 114 orang (62,3%), diikuti oleh kelompok usia 41-60 tahun sebanyak 53 orang (29%) dan kelompok usia >60 tahun dengan 16 orang (8,7%). Mayoritas pasien mengalami malnutrisi sedang (97,8%). Rerata nilai CRP adalah  $8,61 \pm 26,30$  mg/dl dan albumin adalah  $3,78 \pm 1,40$  mg/dl. Uji signifikansi parsial menemukan bahwa mGPS berpengaruh signifikan terhadap lama tinggal dan juga lama konversi dengan nilai p masing-masing 0,030 dan 0,008.



**Kesimpulan:** mGPS berhubungan bermakna dengan lama rawat inap dan juga lama konversi. Semakin dini terapi nutrisi dilakukan, agar pasien tidak jatuh dalam kondisi gizi buruk sehingga terhindar dari infeksi COVID-19 yang parah.

Kata kunci: COVID-19, inflamasi, malnutrisi, albumin, CRP.

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	viii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	ix
<b>BAB I</b> .....	1
<b>PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Identifikasi Masalah</b> .....	5
<b>1.3 Rumusan Masalah</b> .....	6
<b>1.4 Tujuan Penelitian</b> .....	6
1.4.1 Tujuan Umum .....	6
1.4.2 Tujuan Khusus .....	6
<b>1.5 Manfaat Penelitian</b> .....	6
1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan.....	6
1.5.2 Bagi Aplikasi .....	7
<b>BAB II</b> .....	8
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
<b>2.1 Virulogi dan Transmisi</b> .....	8
<b>2.2 Patogenesis</b> .....	9
<b>2.3 Manifestasi Klinis</b> .....	11
<b>2.4 Profil Imunologi Pada Kasus COVID-19 Ringan dan Berat</b> .....	16
<b>2.5 Marker Inflamasi dan Indeks Nutrisi</b> .....	17
2.5.1 <i>Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)</i> .....	17
2.5.2 <i>Modified Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI)</i> .....	19
2.5.3 <i>Inflammatory Nutritional Index (INI)</i> .....	22
<b>2.6. Malnutrisi Energi Protein</b> .....	23
<b>2.7 Terapi Nutrisi</b> .....	24
2.7.1 Kebutuhan Energi .....	24
2.7.2 Kebutuhan Makronutrien .....	25

<b>2.8 Luaran Klinis</b> .....	31
<b>BAB III</b> .....	33
<b>KERANGKA PENELITIAN</b> .....	33
3.1 Kerangka Teori .....	33
3.2 Kerangka Konsep.....	34
3.3 Hipotesis Penelitian .....	34
<b>BAB IV</b> .....	35
<b>METODE PENELITIAN</b> .....	35
<b>4.1 Jenis penelitian</b> .....	35
<b>4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	35
<b>4.3 Populasi dan Sampel</b> .....	35
4.3.1 Populasi.....	35
4.3.2 Sampel .....	35
4.3.3 Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....	35
<b>4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi</b> .....	36
4.4.1 Kriteria inklusi .....	36
4.4.2 Kriteria Eksklusi .....	36
<b>4.5 Izin Penelitian dan Ethical Clearance</b> .....	36
<b>4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data</b> .....	37
<b>4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel</b> .....	37
4.7.1 Identifikasi Variabel.....	37
4.7.2. Klasifikasi Variabel .....	38
<b>4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif</b> .....	38
<b>4.9 Alur Penelitian</b> .....	41
<b>4.10 Pengolahan dan Analisis Data</b> .....	42
<b>BAB V</b> .....	44
<b>HASIL PENELITIAN</b> .....	44
<b>5.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian</b> .....	44
<b>5.2 Karakteristik Subyek Penelitian</b> .....	45
<b>5.3 Hubungan antara indeks nutrisi dengan luaran klinis</b> .....	48
<b>5.4 Analisis Multivariat terhadap Luaran Klinis</b> .....	52
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	54
<b>6.1 Gambaran pasien COVID-19 pada sampel penelitian</b> .....	54

<b>6.2 Hubungan antara marker inflamasi dan luaran klinis .....</b>	<b>56</b>
<b>6.2.1 Hubungan Glasgow Prognostic Score (mGPS) terhadap Luaran Klinis..</b>	<b>57</b>
<b>6.2.2 Hubungan <i>Modified Prognostic Inflammatory-Nutrition Index</i> (mPINI) terhadap Luaran Klinis.....</b>	<b>58</b>
<b>6.2.3 Hubungan Inflammatory Nutritional Index (INI) terhadap Luaran Klinis .....</b>	<b>59</b>
<b>6.3 Keterbatasan Penelitian .....</b>	<b>60</b>
<b>BAB VII .....</b>	<b>61</b>
<b>PENUTUP .....</b>	<b>61</b>
<b>7.1 Kesimpulan.....</b>	<b>61</b>
<b>7.2 Saran .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>67</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Partikel corona virus.....	8
Gambar 2. Respon innate dan adaptive immune selama infeksi dari corona virus.....	10
Gambar 3. Kerangka Teori.....	33
Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian.....	34
Gambar 5. Alur Penelitian.....	42
Gambar 6. Alur Hasil Penelitian.....	44

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pemberian <i>trace element</i> pada infeksi COVID-19.....	27
Tabel 2. Distribusi frekuensi karakteristik sampel penelitian .....	46
Tabel 3. Distribusi frekuensi sampel penelitian berdasarkan variabel indeks nutrisi.....	47
Tabel 4. Perbandingan rerata asupan nutrisi dan parameter laboratorium dan luaran klinis.....	48
Tabel 5. Analisis hubungan antara indeks nutrisi terhadap luaran klinis.....	51
Tabel 6. Hasil Uji Signifikansi Pengaruh Parsial (Uji t) terhadap lama rawat....	52
Tabel 7. Hasil Uji Signifikansi Pengaruh Parsial (Uji t) terhadap konversi.....	52

## DAFTAR SINGKATAN

<i>ACE-2</i> angiotensin - converting enzyme 2	<i>RNA</i> Ribonucleic Acid
<i>ARDS</i> Acute Respiratory Distress Syndrome	<i>SARS</i> Severe Acute Respiratory Syndrome
<i>BUN</i> blood urea nitrogen	<i>SGOT</i> Serum Oksaloasetat Glutamat Transaminase
<i>CFR</i> Case Fatality Rate	<i>SGPT</i> Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
<i>COVID-19</i> Coronavirus Disease	<i>Th</i> T helper
<i>CPAP</i> continuous positive airway pressure	<i>TLC</i> Total Lymphocyte Count
<i>CRP</i> C-Reactive Protein	<i>TNF-<math>\alpha</math></i> Tumor Necrosis Factor
<i>HLA</i> Human Leucocyt Antigen	
<i>IL-1</i> Interleukin-1	<i>UCR</i> ureum-creatinine ratio
<i>IL-6</i> Interleukin-6	<i>WHO</i> World Health Organization
<i>IL-8</i> Interleukin-8	
<i>INI</i> Inflammatory Nutritional Index	
<i>LFG</i> laju filtrasi glomerulus	
<i>LMR</i> Lymphocyte to Monocyte Ratio	
<i>MERS</i> Middle East Respiratory Syndrome	
<i>mGPS</i> modified Glasgow Prognostic Score	
<i>mPINI</i> Prognostic Inflammatory-Nutrition Index	
<i>NIV</i> non-invasif ventilation	
<i>NLR</i> Neutrophil to Lymphocyte Ratio	
<i>PEEP</i> positive end-expiratory pressure	
<i>PHEIC</i> Public Health Emergency of International Concern	
<i>PLR</i> Platelet-to-Lymphocyte Ratio	
<i>PNI</i> Prognostic nutritional index	

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Pada 31 Desember 2019, WHO *China Country Office* melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Pada tanggal 7 Januari 2020, Cina mengidentifikasi pneumonia yang tidak diketahui etiologinya tersebut sebagai jenis baru coronavirus (*coronavirus disease*, COVID-19). Pada tanggal 30 Januari 2020 WHO telah menetapkan sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat Yang Meresahkan Dunia/ *Public Health Emergency of International Concern* (KKMMD/PHEIC). Penambahan jumlah kasus COVID-19 berlangsung cukup cepat dan sudah terjadi penyebaran antar negara. (1)

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan bahkan asimtomatik sampai berat.(1) Ada setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Virus penyebab COVID-19 ini dinamakan Sars-CoV-2. (2)

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang disertai komorbiditas akan memberikan prognosis yang buruk sehingga mengidentifikasi

kelompok – kelompok dengan resiko penting perlu untuk dilakukan saat pengambilan keputusan terapi anti COVID-19.(3)

Berdasarkan laporan terakhir, manifestasi klinik COVID-19 bersifat heterogen mulai dari pneumonia ringan sampai sakit kritis. Pasien dengan penyakit berat yang berusia lebih dari 60 tahun dan mereka yang memiliki komorbiditas (seperti hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular dan penyakit paru kronik serta indeks massa tubuh  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dan hal ini mengambil perhatian khusus dalam manajemen klinis dan perawatannya. Saat masuk dalam perawatan, 20-51 % pasien dilaporkan memiliki sedikitnya 1 komorbiditas, seperti diabetes (10-20%), hipertensi (10-15%) dan penyakit cerebrovaskuler dan kardiovaskuler lainnya (7-40%). Penyakit ini sering menutupi malnutrisi protein dan sarcopenia.(4)(5)(6)

Infeksi COVID-19 ditandai dengan sindrom inflamasi dan inflamasi itu sendiri menyebabkan berkurangnya asupan makanan dan juga peningkatan katabolisme otot. Oleh karena itu, pasien COVID-19 termasuk dalam kategori tinggi risiko malnutrisi sehingga menjadikan pencegahan malnutrisi dan manajemen nutrisi menjadi aspek kunci dalam perawatan pasien. Studi *cross-sectional* oleh Li et al. 2020 yang dilakukan pada pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 melaporkan bahwa 53% pasien mengalami malnutrisi. Artinya, terapi nutrisi harus diintegrasikan dalam manajemen umum pasien COVID-19.(6)



Seperti infeksi saluran pernapasan berat lainnya yang ditandai dengan sindrom inflamasi dan hiperkatabolisme, akan terjadi peningkatan pengeluaran energi terkait dengan meningkatnya pekerjaan ventilasi. Kombinasi ini akan mengarah pada kerusakan cepat dari fungsi otot pernapasan, memperburuk konsekuensi dari kerusakan paru akibat virus. Hipermetabolisme dan imobilisasi fisik menyebabkan pengecilan otot secara cepat bersamaan dengan pengurangan asupan makanan yang drastis, yang merupakan efek sekunder dari beberapa faktor seperti anoreksia, dispnea, disosmia, dan disgeusia. Terakhir, gejala saluran cerna (seperti diare, muntah, atau sakit perut), stres, menarik diri, masalah pekerjaan akan berkontribusi pada pembatasan asupan makan. Yang tidak kalah penting, obesitas berhubungan dengan infeksi COVID-19 berat. Obesitas juga berkaitan dengan peningkatan katabolisme protein dan resistensi insulin dibandingkan dengan pasien yang non-obese.(6)

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien dengan pneumonia berat berisiko malnutrisi protein energi. Malnutrisi akut yang diinduksi oleh infeksi COVID-19 akan meningkatkan kehilangan massa otot dan menurunkan pertahanan tubuh secara bersamaan akan memperberat infeksi. Pasien COVID-19 juga memiliki beberapa tanda malnutrisi seperti menurunnya serum albumin dan prealbumin.(4)(6)

Saat ini telah banyak bukti yang menunjukkan bahwa fungsi imun dan status nutrisi berhubungan erat dengan kondisi inflamasi. Ada beberapa marker inflamasi yang baru-baru ini diketahui dapat memprediksi prognosis dan luaran klinis pasien yang mengalami kondisi inflamasi, diantaranya *Glasgow Prognostic Score*

(mGPS), *Inflammatory Nutritional Index* (INI) dan *Prognostic Inflammatory-Nutrition Index* (mPINI). Biomarker ini dapat ditetapkan berdasarkan kadar C-reactive protein (CRP) dan juga serum albumin. C-reactive protein menggambarkan protein fase akut yang disintesis oleh sel hepatosit yang digunakan untuk menilai derajat respon inflamasi sistemik. Sedangkan serum albumin merupakan protein fase akut yang memiliki sifat antioksidan, dimana dalam keadaan stress oksidatif akan muncul sifat oksidasi dan menyebabkan kerusakan jaringan.(7) McMillan et al. mengemukakan bahwa meningkatnya konsentrasi CRP yang bersirkulasi selalu diikuti oleh menurunnya kadar albumin sehingga albumin juga dapat digunakan sebagai marker inflamasi.(8)

Karena kebaruan kasus pandemi ini, komunitas ilmiah saat ini sedang mencari cara yang efektif seperti vaksin, serta obat untuk mengobati patologi. Salah satu tantangan terbesar difokuskan untuk mengurangi inflamasi, tanpa mengganggu respons imun pasien. Dalam hal ini, ilmu pengetahuan harus fokus tidak hanya pada obat-obatan yang efektif tetapi juga pada nutrisi. Pentingnya penilaian dan kecukupan status nutrisi dan terapi nutrisi telah banyak disoroti dalam pandemi COVID-19, tidak hanya sebagai pencegahan terhadap penyakit tidak menular yang dapat mengakibatkan infeksi yang lebih parah, namun juga sebagai cara untuk mengendalikan status inflamasi pasien, meningkatkan luaran klinis dan juga meningkatkan prognosis baik jangka pendek maupun jangka panjang. (9)(10)

Mengingat bahwa nutrisi merupakan elemen mendasar dalam peningkatan atau penurunan status imun, dengan mempertahankan homeostasis imun sepanjang hidup dan memperkuat mekanisme imunitas. Terapi nutrisi tetap menjadi dasar

perawatan dan bahwa tidak ada makanan atau suplemen tertentu yang akan mencegah pengaruh COVID-19. Sehingga penting untuk menilai status nutrisi pasien yang terinfeksi COVID-19 sebelum melakukan perawatan umum. (4)

Sebuah studi baru teracak, *unblinded*, multisenter mendemonstrasikan pemberian terapi nutrisi dini, sebagian besar secara oral pada pasien rawat inap yang berisiko mengalami malnutrisi dimana secara signifikan menurunkan komplikasi dalam 30 hari dan mortalitas dibandingkan dengan pasien yang menjalani diet standar rumah sakit. Tingginya probabilitas malnutrisi dan hubungannya dengan luaran klinis yang lebih buruk membenarkan strategi skrining aktif dan terapi nutrisi pada pasien COVID-19. Hal ini akan membantu pasien dalam meningkatkan pertahanan sistem imun dan berpotensi membatasi perjalanan penyakit yang lebih buruk.(6)

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Selama pengawasan di rumah sakit, perburukan gejala harus segera diidentifikasi. Penanganan COVID-19 berpusat pada upaya pencegahan perburukan penyakit. Penanganan ini perlu segera dilakukan untuk mengoptimalkan luaran pasien. Keterlibatan terapi nutrisi medis mempengaruhi luaran melalui perbaikan imun dan pengendalian sitokin inflamasi.

Berdasarkan uraian diatas, dalam penanganan pasien COVID-19 di rumah sakit perlu melihat hubungan nutrisi melalui marker laboratorium dalam indeks nutrisi pasien COVID-19 untuk menilai luaran klinis pasien.

### **1.3 Rumusan Masalah**

Dalam menjalankan penelitian yang benar, perlu perumusan masalah yang tepat. Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah ada pengaruh terapi nutrisi medis terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### 1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya pengaruh terapi nutrisi medis terhadap luaran klinis pasien COVID-19 di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo.

#### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan indeks nutrisi pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Menentukan hubungan antara terapi nutrisi medis dengan luaran klinis pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Menentukan hubungan antara indeks nutrisi terhadap prognosis pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Menentukan pengaruh terapi nutrisi terhadap luaran klinis pasien COVID-19 RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### 1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang penilaian hubungan antara terapi nutrisi medis dengan luaran klinis pasien terkonfirmasi

COVID-19. Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi yang akurat untuk penelitian lebih lanjut.

#### 1.5.2 Bagi Aplikasi

Penelitian ini dapat diaplikasikan dalam rangka upaya terapi nutrisi dan perbaikan derajat indeks nutrisi demi membantu kesembuhan dan meningkatkan luaran klinis pasien COVID-19.

## BAB II

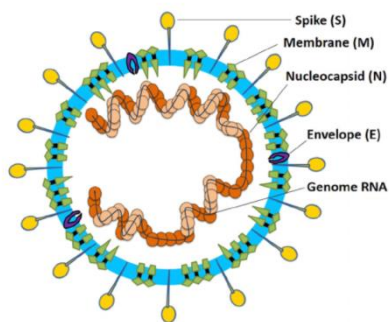
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Virulogi dan Transmisi

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta.(11)

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2.(12)

Sekuens SARSCoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia.(13)



Gambar 1. Partikel corona virus

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simtomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol (dihasilkan melalui nebulizer) selama setidaknya 3 jam. WHO memperkirakan *reproductive number* (R0) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun, studi lain memperkirakan R0 sebesar 3,28.24. (14)

Beberapa laporan kasus menunjukkan dugaan penularan dari karier asimtomatis, namun mekanisme pastinya belum diketahui. Kasus-kasus terkait transmisi dari karier asimtomatis umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19. (14)

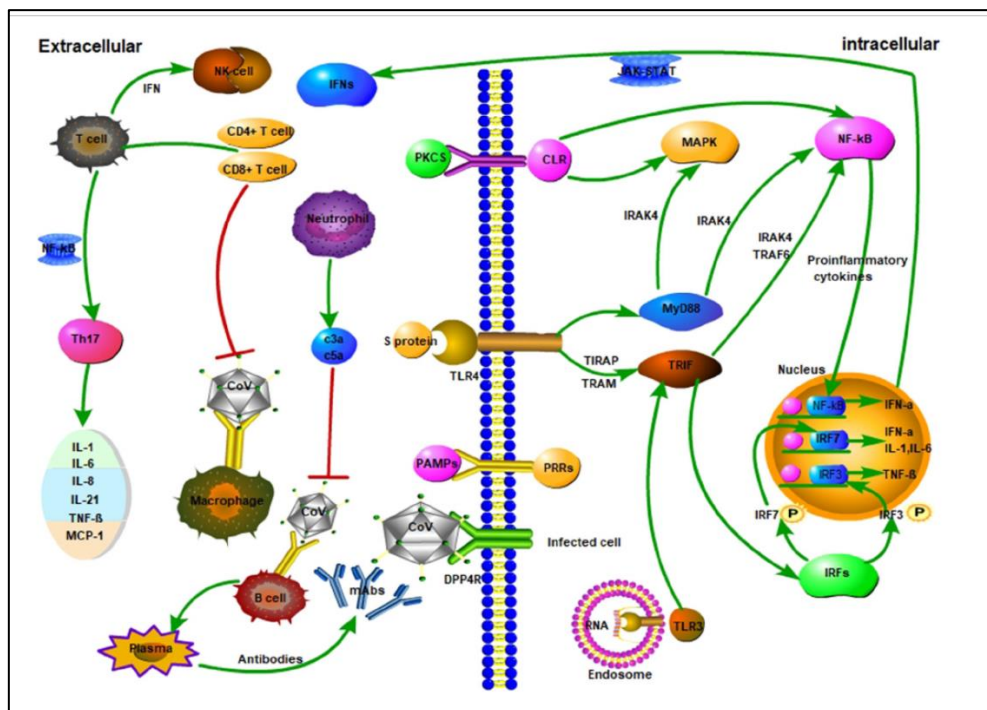
## **2.2 Patogenesis**

Coronavirus membutuhkan sel inang untuk memperbanyak diri. Siklus dari Coronavirus setelah menemukan sel inang: pertama, penempelan dan masuk virus diperantarai oleh Protein S yang ada dipermukaan virus. Protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (angiotensin - converting enzyme 2). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. (15)

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom

virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.

(16)



Gambar 2. Respon innate dan adaptive immune selama infeksi dari corona virus.(17)

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan



jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. (17)

Sebagai akibat dari gangguan sistem imun dan inflamasi yang terjadi, kondisi pasien dapat mengalami perburukan dan jatuh pada kondisi kritis. Kondisi sakit kritis pada pasien yang dirawat dengan COVID-19, memerlukan tatalaksana yang komprehensif termasuk terapi gizi. Pasien COVID-19 yang sakit kritis berada dalam kondisi stres yang sangat berat, hal ini menyebabkan risiko malnutrisi yang tinggi. Evaluasi awal risiko malnutrisi, fungsi saluran cerna, dan risiko aspirasi sangat penting untuk menentukan prognosis.(18)

### **2.3 Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi asimtomatik belum diketahui. Viremia dan viral load yang tinggi dari swab nasofaring pada pasien yang asimtomatik telah dilaporkan.(14)

Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, fatigue, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah. Pasien COVID-19 dengan

pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30x/menit (2) distres pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal.(14)

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan fatigue. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva.<sup>21</sup> Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C.(14)

### **Gejala gastrointestinal pada COVID-19**

Telah dilaporkan bahwa SARS-Cov-2 juga diisolasi dari usapan tinja pasien dengan pneumonia berat pada 10 februari 2020 dari sebuah kasus kritis pada *The Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangdong, China*. Demikian pula, Zhang et al, menemukan adanya SARS-CoV-2 pada usapan feses dan darah, mengindikasikan kemungkinan untuk rute transmisi multipel. Protein ACE2 yang dalam jumlah besar terdapat pada sel epitel alveolar dan enterosit usus halus dapat membantu menjelaskan rute infeksi dan manifestasi penyakit.(19)

Fei Xiao, et al, dalam penelitiannya memberikan bukti bahwa infeksi saluran pencernaan SARS-CoV-2 dan kemungkinan rute penularannya melalui tinja. Sejak

virus menyebar dari terinfeksi ke sel yang tidak terinfeksi, sel atau organ target virus spesifik adalah penentu virus rute transmisi. Data imunofluoresen pada penelitian ini menunjukkan bahwa protein ACE2, yang telah terbukti sebagai reseptor sel untuk SARS-CoV-2, banyak diekspresikan dalam sel-sel kelenjar epitel lambung, duodenum dan rektum, mendukung masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel host. Pewarnaan ACE2 jarang terlihat pada mukosa esophagus mungkin karena epitel esofagus terutama terdiri dari epitel skuamosa sel, yang mengekspresikan lebih sedikit ACE2 dari sel epitel kelenjar. (20)

Dalam sebuah sistematik review, dimana data yang diambil diperoleh dari 2023 pasien yang melaporkan ada atau tidaknya gejala gastrointestinal, menunjukkan bahwa diantara pasien COVID-19, gejala gastrointestinal yang dilaporkan bervariasi selama progresi penyakit. Data terbaru dari Wuhan menunjukkan bahwa lebih dari 79% pasien memperlihatkan gejala gastrointestinal seperti diare, penurunan selera makan, mual, muntah, nyeri perut dan perdarahan gastrointestinal sejak onset terjadinya hingga kemudian dirawat di rumah sakit.(21)

Ditemukan bahwa anoreksia adalah gejala gastrointestinal yang paling umum; ini dapat dijelaskan oleh keadaan inflamasi, hipoksia, kerusakan fungsi hati, depresi atau reaksi buruk akibat terapi obat-obatan. Penilaian terhadap hilangnya selera makan cukup sulit karena sifat subjektifnya, diare adalah penemuan yang lebih objektif. Penyebab diare dapat berbeda-beda. Pertama, dapat diakibatkan oleh serangan virus langsung pada saluran pencernaan sehingga menyebabkan diare; ini didukung oleh penemuan protein nukleokapsid virus dalam sel epitel. Kedua, pemberian obat-obat anti-virus atau obat-obatan tradisional Cina mungkin juga

telah berkontribusi karena obat-obat ini biasanya menyebabkan mual dan diare. Ketiga, dysbiosis mikrobiota usus yang disebabkan oleh antibiotik bisa memperburuk gejala pencernaan.(21)

Studi terbaru oleh Pan et al (2020), menunjukkan bahwa 99 pasien (48,5%) memiliki gejala pencernaan, dan 41 pasien (20%) memiliki gejala spesifik (diare, muntah dan sakit perut) tidak termasuk anoreksia. Ada tujuh kasus (3%) hanya menunjukkan gejala pencernaan tanpa gejala pernapasan. Pasien dengan gejala primer atipikal atau gejala pertama atipikal juga telah dilaporkan dalam literatur sebelumnya. Itu adalah indikator yang dapat membantu untuk mengidentifikasi COVID-19 lebih awal dan meminta ahli gastroenterologi untuk memperkuat perlindungan diri untuk mengurangi potensi risiko infeksi. Menariknya, pasien yang menunjukkan bahwa pasien dengan gejala pencernaan cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk daripada mereka yang tidak memiliki gejala pencernaan.(21)

Sulit untuk menilai apakah gejala pencernaan merupakan hasil primer atau sekunder dari infeksi SARS-CoV-2 pada pasien yang sakit kritis. Karena hipoksemia jangka panjang, terjadi nekrosis sel akibat hipoksia jaringan dapat menyebabkan kerusakan sel mukosa gastrointestinal, yang mengakibatkan ulserasi dan perdarahan. Selain itu, pengobatan yang meliputi kortikosteroid dan NSAID, serta stres fisiologis pada pasien dengan penyakit berat dapat mempengaruhi mukosa saluran pencernaan, sehingga sulit untuk melacak penyebabnya.(21)

## Gejala Saluran Napas

COVID-19 adalah penyakit akut yang dapat disembuhkan tetapi juga bisa mematikan, dengan tingkat kematian 2% kasus. Onset penyakit yang parah dapat menyebabkan kematian karena kerusakan alveolar yang masif dan kegagalan pernapasan progresif. Sementara sebagian besar orang dengan COVID-19 hanya mengalami penyakit ringan atau tanpa komplikasi, sekitar 14% mengalami penyakit berat yang memerlukan rawat inap dan dukungan oksigen, dan 5% memerlukan perawatan di unit intensif.(18)

Pasien dengan COVID-19 mengalami demam, mialgia atau kelelahan, dan batuk kering. Meskipun sebagian besar pasien dianggap memiliki prognosis yang baik, namun pasien yang lebih tua dan mereka yang memiliki penyakit kronis memberikan hasil yang lebih buruk. Pasien dengan penyakit berat dapat terjadi dispnea dan hipoksemia dalam 1 minggu setelah timbulnya penyakit, yang dapat dengan cepat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS)(22), sepsis dan syok septik, kegagalan multiorgan, termasuk gagal ginjal akut dan gagal jantung.(23)

Usia tua dikaitkan dengan risiko terjadinya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang lebih besar dan kematian karena respons imun yang kurang baik. Meskipun demam tinggi dikaitkan dengan terjadinya ARDS, namun demam juga dikaitkan dengan luaran yang lebih baik diantara pasien dengan ARDS.(22)

## 2.4 Profil Imunologi Pada Kasus COVID-19 Ringan dan Berat

Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat tergambar dari sebuah laporan kasus di Australia. Pada pasien tersebut didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke 7-9. Selain itu didapatkan peningkatan antibody secreting cells (ASCs) dan sel T helper folikuler di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala. Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+ dibandingkan kontrol sehat. Sel natural killer (NK) HLA-DR+CD3-CD56+ yang teraktivasi dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala.(14)

Perbedaan profil imunologi antara kasus COVID-19 ringan dengan berat bisa dilihat dari suatu penelitian di China. Penelitian tersebut mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan C-reactive protein juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat. Laporan kasus lain pada pasien

COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi.(18)(24)

Sebagai akibat dari gangguan sistem imun dan inflamasi yang terjadi, kondisi pasien dapat mengalami perburukan dan jatuh pada kondisi kritis. Kondisi sakit kritis pada pasien yang dirawat dengan COVID-19, memerlukan tatalaksana yang komprehensif termasuk terapi gizi. Pasien COVID-19 yang sakit kritis berada dalam kondisi stres yang sangat berat, hal ini menyebabkan risiko malnutrisi yang tinggi. Evaluasi awal risiko malnutrisi, fungsi saluran cerna, dan risiko aspirasi sangat penting untuk menentukan prognosis.(18)

## **2.5 Marker Inflamasi dan Indeks Nutrisi**

### *2.5.1 Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)*

*Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)* merupakan indikator inflamasi baru, yang bertindak sebagai prediktor prognostik pada berbagai penyakit inflamasi. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi beberapa penanda yang andal dan layak untuk deteksi adanya inflamasi, memulai secara personal dan protokol tindak lanjut.(8)

Saat ini terbukti secara konsisten bahwa kondisi imunologis dan nutrisi berkorelasi erat dengan kejadian, perkembangan, dan respons terapi terhadap inflamasi. Selain itu, karena fungsi kekebalan tubuh dikaitkan dengan status

nutrisi dan status inflamasi, prognosis pasien dipengaruhi oleh inflamasi sistemik dan malnutrisi.(16) Dengan demikian, beberapa penanda prognostik berbasis inflamasi dan nutrisi, termasuk *Prognostic Nutritional Index* (PNI), *Systemic Inflammation Index* (SII), *Glasgow Prognostic Score* (GPS), dan *modified-Glasgow Prognostic Score* (mGPS), telah diperkenalkan untuk memprediksi prognosis dan kelangsungan hidup pasien dengan inflamasi.(8)

Pengukuran respon inflamasi sistemik kemudian disempurnakan menggunakan kombinasi terpilih yaitu protein C-reaktif dan albumin (untuk selanjutnya disebut Skor Prognostik Glasgow yang dimodifikasi, mGPS) dan telah terbukti memiliki nilai prognostik (17) GPS / mGPS, yang ditetapkan sesuai dengan nilai protein C-reactive (CRP) dan serum albumin yang beredar, pertama kali dilaporkan oleh Forrest dan rekannya untuk memprediksi prognosis pasien kanker. GPS didefinisikan sebagai berikut:

- pasien dengan kadar CRP dan albumin normal dialokasikan skor 0.
- Pasien dengan CRP tinggi ( $> 10$  mg / L) atau hipoproteinemia ( $<35$  g / L) dialokasikan skor 1.
- Pasien dengan peningkatan CRP dan bersamaan dengan hipoproteinemia dialokasikan skor 2.
- Sementara di mGPS, skor 1 poin hanya dialokasikan untuk pasien dengan CRP tinggi.(8)

Penanda dan instrumen berdasarkan inflamasi seperti ini pada awalnya dapat menjadi alat yang berguna untuk menilai status gizi pada pasien kanker,



berdasarkan pada landasan bahwa pasien-pasien ini berada dalam keadaan inflamasi kronis yang terus-menerus, suatu faktor yang berkontribusi terhadap deplesi nutrisi. Oleh karena itu, mengenali efek inflamasi sistemik pada deplesi nutrisi dapat memungkinkan strategi nutrisi yang tepat dengan tujuan mencegah penurunan berat badan progresif, membalikkan gambaran klinis melalui intervensi nutrisi yang tepat dan sesuai target dan meminimalkan atau bahkan menghilangkan morbi-mortalitas yang dihasilkan kemudian.(25)

Untuk evaluasi status inflamasi dan prognostik, kami menggunakan penanda inflamasi yang dimodifikasi Glasgow Prognostic Score (mGPS), Inflammatory-Nutritional Index (INI), dan Prognostik yang dimodifikasi Indeks Inflamasi-Nutrisi (mPINI).

#### 2.5.2 *Modified Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI)*

*Modified Prognostic Inflammatory-Nutrition Index* adalah rasio CRP terhadap albumin. Dinyatakan dalam tanpa risiko (0.4), risiko rendah (0.4-1.2), risiko sedang (1.2-2) dan risiko tinggi (>2). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Miyamoto et al, 2018, menyatakan bahwa rasio CRP/Albumin bermanfaat dalam memperkirakan survival jangka pendek pada pasien kanker organ padat, keganasan hematologi dan pasien non kanker dalam rentang waktu 2 minggu. Namun, rasio ini tidak bermanfaat untuk memperkirakan luaran jangka panjang, sehingga rasio CRP/Alb ini dapat diterapkan dalam memperkirakan waktu survival dalam 2 minggu pada pasien kanker dan non kanker.(26)

Telah disepakati secara umum bahwa badai sitokin inflamasi mungkin berhubungan dengan progresifitas COVID-19. Protein C-reaktif (CRP) merupakan marker inflamasi yang rutin diperiksa dalam praktik klinik. Lebih dari itu, CRP merupakan protein reaktan akut yang ekspresinya akan meningkat saat adanya infeksi, trauma, nekrosis jaringan, kanker dan beberapa penyakit inflamasi. Albumin (Alb) menggambarkan status nutrisi dan respon inflamasi, dimana hal ini berhubungan dengan luaran pada penyakit kanker dan inflamasi. Penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa albumin ditemukan sangat rendah pada COVID-19 berat. Rasio CRP/Alb merupakan faktor prognostik independen pada pasien kanker. Oleh karena itu, Wang et al 2020 berhipotesis bahwa peningkatan rasio CRP/Alb berhubungan dengan COVID-19 berat.(27)

*C-Reactive Protein*, adalah protein fase akut, merupakan marker sistemik yang sensitif dari adanya inflamasi dan kerusakan jaringan. Banyak spekulasi bahwa CRP memiliki efek proinflamasi yang signifikan dengan mengikat ligan yang terpapar pada sel atau struktur autologous lainnya sebagai akibat dari infeksi, peradangan, dan patologi lainnya, dan kemudian memicu aktivasi komplemen, akhirnya dapat memperburuk kerusakan jaringan dan menyebabkan kerusakan yang lebih parah. Sebuah studi retrospektif oleh Li et al. baru-baru ini melaporkan bahwa peningkatan CRP dapat digunakan sebagai indikator perkembangan penyakit pada pasien dengan COVID-19.(27)

Konsentrasi albumin berhubungan negatif dengan respon inflamasi sistemik karena peningkatan katabolisme dan penurunan regulasi sintesis hati oleh sitokin TNF- $\alpha$ . Albumin, terkait dengan peradangan dan status nutrisi, secara bermakna terkait dengan kelangsungan hidup yang buruk dalam penelitian sebelumnya. Sebuah studi multisenter retrospektif oleh Gong et al. menunjukkan bahwa albumin yang lebih rendah dikaitkan dengan COVID-19 yang berat.(27)

Wang et al 2020, telah mengamati hubungan positif yang kuat antara rasio CRP/alb dan COVID-19 yang berat. Rasio CRP/alb dianggap sebagai penanda penting dari respons inflamasi sistemik dan lebih akurat lagi dalam merefleksikan hubungan yang seimbang antara tingkat keparahan reaksi inflamasi dan status imun. Rasio CRP/alb (mPINI) adalah penanda yang banyak digunakan untuk penilaian prognosis pasien dengan kanker. Peningkatan rasio ini menunjukkan prognosis klinis yang buruk. Studi terbaru mengungkapkan bahwa rasio ini menunjukkan prediksi perkembangan penyakit dan mortalitas pada pasien dengan kanker. Hasil dari studi oleh Miyamoto et al. menyimpulkan bahwa rasio CRP/alb adalah faktor independen untuk memprediksi kelangsungan hidup jangka pendek dalam waktu dua minggu, khususnya, untuk memprediksi waktu kelangsungan hidup pada pasien stadium akhir dengan atau tanpa kanker.(27)

### 2.5.3 *Inflammatory Nutritional Index (INI)*

*Inflammatory Nutritional Index* adalah rasio albumin terhadap CRP. Dinyatakan dalam nilai, risiko rendah jika rasio  $> 0.35$ . Nilai  $INI < 0,35$  ditentukan sebagai risiko INI, mengingat titik potong normalitas untuk albumin serum (35 g/dL) dan CRP (10 mg / dL). Rasio ini digunakan untuk mengevaluasi kapasitas prognosis *Inflammatory-Nutritional Index* pada pasien kanker saluran cerna dan kanker paru. Karena INI menilai peningkatan level CRP dan penurunan kadar albumin dalam evaluasi inflamasi sistemik, sehingga memiliki beberapa nilai prognostik untuk pasien kanker. Penelitian oleh Carla et al 2014 menunjukkan bahwa INI adalah alat prediksi kelangsungan hidup yang independen dan sistem penilaian sederhana berdasarkan tes laboratorium rutin dan mudah tersedia. Hasilnya adalah pada pasien dengan INI rendah, sebanyak 50% mengalami penurunan kelangsungan hidup dalam 0,78 tahun sedangkan pada pasien dengan INI normal sebanyak 50% kelangsungan hidup menurun dalam 2,78 tahun.(28)

Inflamasi sistemik ditandai oleh ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi, yang menyebabkan tingkat protein reaktif C (CRP) darah yang tinggi. Oleh karena itu, evaluasi biokimia status gizi menggunakan kadar albumin serum pada pasien dengan inflamasi sistemik menjadi meragukan dan sulit. Penggunaan indeks rasio serum albumin dan CRP dapat membuat identifikasi awal cachexia lebih mudah.(29)

Rasio albumin / CRP berhubungan dengan status gizi SGA, terlepas dari status inflamasi sistemik. Ketika rasio menurun, status gizi pasien

memburuk. Inflammatory-Nutritional Index (INI) dapat menjadi pelengkap yang lebih sederhana untuk evaluasi gizi. Rasio albumin / CRP, disebut sebagai INI, dapat digunakan sebagai metode tambahan untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko malnutrisi, dan untuk menetapkan target terapi berdasarkan penurunan nutrisi.(29)

## **2.6. Malnutrisi Energi Protein**

Pada infeksi COVID-19, status nutrisi sangat relevan karena berperan penting pada fungsi sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi virus. Keadaan malnutrisi membuat tubuh lebih rentan terhadap infeksi virus. Disisi lain, status nutrisi juga dipengaruhi oleh infeksi virus SARS-CoV-2 itu sendiri.(30)

Pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit cenderung mengalami malnutrisi saat admisi, terutama bagi mereka yang memiliki penyakit penyerta. Imobilisasi lama bagi pasien yang membutuhkan perawatan ICU menyebabkan pengecilan massa otot (*wasting*) dan pemulihan yang lebih lama. Selain itu, kebutuhan akan bantuan pernapasan selama periode yang lama juga berkontribusi pada terjadinya sarkopenia dan malnutrisi. Semakin menurun status nutrisi akan mempengaruhi virulensi virus.(30)

Malnutrisi terjadi disebabkan oleh anoreksia, mual, muntah, dan diare (yang mengganggu asupan dan absorpsi makanan), hipoalbuminemia, hipermetabolisme, dan kehilangan nitrogen yang berlebihan. Hal ini sangat jelas terkait dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi. Selain itu, anoreksia juga dapat berkaitan dengan dysgeusia. Lechien et al (2020) menemukan

bahwa lebih dari 88% pasien dilaporkan mengalami disfungsi gustatory, yang ditandai dengan penurunan rasa asin, manis, pahit, dan asam, dimana disimpulkan bahwa gangguan ini adalah gejala dari infeksi COVID-19 di Eropa.(30)

## **2.7 Terapi Nutrisi**

Pasien infeksi COVID-19 yang dirawat di rumah sakit memiliki risiko tinggi mengalami malnutrisi. Dilaporkan adanya luaran klinis yang lebih buruk dan kematian, sehingga penting bagi pasien untuk diberikan terapi nutrisi untuk mempertahankan status nutrisi dan mencegah serta mengatasi malnutrisi dengan tujuan mengurangi komplikasi dan reinfeksi. Selain itu, gejala gastrointestinal seperti mual, muntah dan diare dapat menurunkan asupan makanan dan mengganggu absorpsi nutrisi.(31)

### **2.7.1 Kebutuhan Energi**

Pada pasien infeksi COVID-19 terjadi ketidakseimbangan kebutuhan energi. Pada kondisi ini terjadi peningkatan konsumsi energi yang disebabkan oleh faktor-faktor seperti demam, peningkatan kerja otot-otot pernafasan serta ventilasi mekanik. Konsumsi energi yang meningkat akan meningkatkan kebutuhan energi.(32)

Proses terapi nutrisi pada pasien infeksi COVID-19 dapat dilakukan dengan menggunakan perangkat elektronik jika memungkinkan untuk mengurangi paparan terhadap dokter. Pasien dengan risiko malnutrisi harus mendapatkan terapi nutrisi sesegera mungkin terutama asupan protein dengan asupan *oral nutrition supplement* (ONS). Kalorimetri indirek dapat digunakan

untuk menghitung kebutuhan energi jika tersedia, sebagai alternatif lain bisa menggunakan persamaan prediksi atau formula berbasis berat badan.(31)

Untuk pasien polimorbid berusia >65 tahun, dianjurkan asupan energi 27 kkal/kgBB/hari. Dikasuk pasien polimorbid sangat kurus, harus dipertimbangkan 30 kkal/ kgBB/hari. Untuk menghindari sindrom refeeding, asupan 30 kkal/kgBB harus dicapai secara perlahan.(31)

### 2.7.2 Kebutuhan Makronutrien

Kebutuhan makronutrien untuk pasien adalah dengan komposisi yaitu karbohidrat 50-55%, protein 15% dan lemak 30-35% dari total energi harian.(32)

Pada infeksi COVID-19 terjadi perubahan metabolisme zat gizi sehingga terjadi pula perubahan kebutuhan makronutrien. Dengan demikian dianjurkan pemilihan sediaan enteral untuk terapi gizi seperti formula peptida rantai pendek, yang mudah diserap dan digunakan oleh usus. Pada pasien dengan fungsi saluran cerna yang baik, sediaan *whole protein* yang tinggi kalori dapat diberikan. Adanya stress metabolik dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) maka disarankan komposisi makanan yang sesuai.(32)

- a. Karbohidrat 50-55% kebutuhan energi total.

Perubahan metabolisme glukosa pada pasien COVID-19 yaitu terjadi penurunan suplai energi glukosa oksidatif, peningkatan glikolisis, peningkatan glukoneogenesis, resistensi insulin dan

peningkatan glukosa darah. Pemberian karbohidrat mempertimbangkan kondisi respirasi pasien dan penyakit komorbid, seperti diabetes. Pemberian glukosa dalam jumlah berlebih, akan meningkatkan glukosa darah, menaikkan produksi CO<sub>2</sub>, peningkatan sintesis lemak, dan peningkatan kebutuhan insulin. Direkomendasikan menurunkan rasio glukosa : lemak menjadi 50–70 : 50–30.(32)

- b. Protein 1,2 – 2 g/kgBB/hari: 15-25% kebutuhan energi total.

Perubahan metabolisme protein pada pasien COVID-19 yaitu terjadi pemecahan protein, peningkatan sintesis protein fase akut, penurunan sintesis protein otot, dan perubahan profil asam amino, seperti penurunan konsentrasi *branched chain amino acid* (BCAA).

Pemberian protein melebihi 2 g/kg BB/hari tidak memberikan manfaat secara klinis dan tidak mengatasi katabolisme protein. Pemberian protein ini mempertimbangkan juga fungsi ginjal dari pasien.(32)

- c. Lemak 20-35% kebutuhan energi total.

Pada pasien COVID-19 juga terjadi perubahan metabolisme lemak yaitu terjadi mobilisasi dan pemecahan lemak. Pemberian preparat lemak dapat digunakan, dengan dasar selain memenuhi kebutuhan lemak juga terkait dengan efek anti virus yang terkandung didalamnya, namun dosis dan lama pemberian masih membutuhkan



penelitian lebih lanjut. Jenis lemak yang dapat digunakan antara lain *virgin coconut oil (VCO)*, omega-3 PUFA serta omega-9.(32)

### 2.7.3 Kebutuhan Mikronutrien

#### *Trace Element*

*Trace element* berperan penting dalam mempertahankan fungsi tubuh agar tetap berjalan dengan baik dan juga berperan penting dalam keadaan sakit. Tidak ada rekomendasi khusus mengenai dosis suplementasi *trace element* pada infeksi COVID-19, tetapi ternyata terbukti bermanfaat.(31) *Trace element* diberikan tergantung pada kondisi pasien, apakah terdapat tanda defisiensi dan mempertimbangkan kebutuhan antiinflamasi, antioksidan, imunonutrisi, pre/probiotik. Beberapa yang direkomendasikan pada pasien COVID-19 tercantum dalam tabel 1.

Tabel 1. Pemberian *trace element* pada infeksi COVID-19.(32)

Jenis	Jumlah
<b><i>Vitamin</i></b>	
Vitamin A	Laki-laki 650 RE/hari Perempuan 600 RE/hari
Vitamin B1	Sakit berat/kritis: 100 mg/24 jam/intravena diberikan pelan
Vitamin B6	25-100 mg/hari
Vitamin C	Sakit ringan per oral 1 g/hari (500 mg/12 jam) Sakit berat/kritis: 1 jam pertama; intravena 4 g dalam 100 cc NaCl 0,9% drips

Vitamin D	Dianjutkan dengan intravena 1 g/8 jam dalam 50 cc Dextrose 5% atau 50 cc NaCl 0,9%
Vitamin E	<70 th : 600 IU/hari >70 th : 800 IU/hari
<b>Mineral</b>	
Selenium	200 µg/hari
Zink	20-40 mg/hari
Kalsium	Sakit berat/kritis 600 mg/hari
<b>Nutraceutical</b>	
Lactobacillus	10 <sup>9</sup> – 10 <sup>10</sup> <i>colonic forming unit</i> (CFU)/hari
Madu	10 g/12 jam
Curcuma	200 mg/12 jam

### *Selenium*

Selenium merupakan trace element penting dalam reaksi redoks manusia. Defisiensi selenium dari makanan yang menimbulkan stress oksidatif dapat mengubah virus menjadi sangat pathogen dan virulen dibawah kondisi stress oksidatif.(31) Selenium bermanfaat dalam diferensiasi dan fungsi sel imun, fungsi normal sel T, produksi antibody, antimikroba, anti inflamasi dan juga efek antioksidan.(30)

### *Zink*

Zink merupakan mineral yang penting dalam memelihara dan perkembangan sel imun innate dan adaptif. Zink berpotensi dalam dalam meningkatkan aktivitas sitotoksik sel NK yang dapat

menyerang sel yang dikenali sebagai abnormal.(31) Zink juga berperan dalam pemeliharaan fungsi dan integritas struktural sel mukosa.(30)

#### *Vitamin C*

Manusia tidak dapat mensintesis vitamin C, sehingga harus didapatkan dari asupan makanan. Vitamin C dikenal sebagai antioksidan esensial dan enzimatik, ko-faktor untuk reaksi fisiologis seperti produksi hormone, sintesis kolagen, potensiasi imun, meningkatkan sintesis vasopressor, fungsi endovaskuler dan modifikasi imunologi epigenetik.(31) Vitamin C juga berfungsi sebagai antihistamin ringan untuk meredakan gejala flu seperti bersin, hidung meler atau tersumbat.(30)

#### *Vitamin D*

Vitamin D selain untuk mempertahankan integritas tulang juga berperan dalam maturasi berbagai macam sel, termasuk sel imun. Hubungan antara defisiensi vitamin D dengan infeksi saluran napas dan cedera paru sudah banyak dilaporkan. Vitamin D dapat memodulasi respon tubuh terhadap sindrom pernapasan akut akibat SARS-CoV-2 dan juga hiperinflamasi COVID-19. Suplementasi vitamin D dosis tinggi (250.000-500.000 IU/hari) aman dan efektif dalam perbaikan pasien sakit kritis dengan ventilasi mekanis sehingga masa rawat inap lebih singkat.(31)

#### *Vitamin E*

Vitamin E adalah vitamin yang larut dalam lemak yang berperan penting berperan dalam mengurangi stres oksidatif dengan mengikat radikal bebas sebagai antioksidan. Suplementasi vitamin E terbukti meningkatkan respon imun seluler dan humoral, yaitu peningkatan proliferasi limfosit, kadar imunoglobulin, respons antibodi, aktivitas sel NK, dan produksi interleukin (IL)-2.(31)

### *Besi*

Besi berpartisipasi dalam beberapa proses kekebalan dan merupakan komponen penting untuk beberapa enzim yang terlibat dalam aktivitas sel imun. Karena strukturnya, besi juga berperan penting sebagai mediator situasi stres oksidatif (bertindak sebagai katalis redoks) dan memberikan antimikroba yang kuat efek dengan membentuk radikal hidroksil yang sangat beracun untuk infeksi agen. Oleh karena itu, tingkat kekurangan atau suboptimal zat besi adalah terkait dengan penurunan efisiensi pembunuh sel NK dan limfosit serta dengan produksi sitokin yang terganggu.(31)

### *Asam lemak Omega 3*

Asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang (PUFA) adalah mediator penting dari inflamasi dan respon imun adaptif. Omega-3 secara dominan meningkatkan efek antiinflamasi dan omega-6 meningkatkan efek proinflamasi. Keduanya adalah prekursor resolvin/protectins dan prostaglandin/leukotrienes, masing-masing. Telah diketahui bahwa Protectin D1 yang merupakan mediator lipid

turunan omega 3 secara nyata dapat melemahkan replikasi virus influenza melalui mesin ekspor RNA, sehingga Omega-3 PUFA, termasuk protectin D1, bisa jadi dianggap sebagai intervensi yang potensial untuk infeksi COVID-19.(31)

#### *Immunonutrien dan COVID-19*

Sistem imun tubuh manusia disusun oleh sel T, sel B, komplemen dan fagosit yang merupakan pertahanan utama terhadap adanya infeksi. Setiap kelemahan sistem ini dapat merugikan host dan malnutrisi dapat menyebabkan kelemahan pertahanan ini. Sistem pertahanan tubuh yang sehat merupakan salah satu cara untuk bertahan melawan infeksi virus. Gombart et al mengidentifikasi bahwa terdapat hubungan yang sinergis dari mikronutrien untuk memenuhi kebutuhan kompleks dari sistem pertahanan tubuh, termasuk hubungan antara vitamin A, D, C, E, B6, dan B12; folat; tembaga; besi; zink; dan selenium, tetapi yang terbesar bukti berasal dari vitamin C dan D dan zink.(31)

### **2.8 Luaran Klinis**

Orang dewasa yang lebih tua dan individu dengan penyakit penyerta yang menderita kondisi penyakit kronis dan akut berada pada risiko yang lebih tinggi untuk luaran yang lebih buruk dan kematian yang lebih tinggi setelah terinfeksi virus COVID-19. (31) Malnutrisi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk dari

adanya gangguan pernapasan akibat infeksi bakteri, influenza, atau tuberkulosis dengan mengubah sistem kekebalan dan kapasitas otot melalui sarcopenia.(33)

Correia MI et al (2003) dalam studinya menyatakan bahwa malnutrisi berkaitan dengan masa rawat inap yang lebih lama.(34) Menurut Lucie et al (2020) bahwa luaran dinyatakan sebagai lamanya hari perawatan di rumah sakit selama 28 hari sejak admisi.(33)

Menurut WHO (2020), berdasarkan rekomendasi awal yang diterbitkan pada 12 Januari 2020 bahwa untuk mengkonfirmasi pembersihan virus, dan dengan demikian untuk keluar dari isolasi, mengharuskan pasien untuk pulih secara klinis dan memiliki dua hasil RT-PCR negatif pada sampel berurutan yang diambil setidaknya 24 jam terpisah, dengan tetap mengingat terbatasnya persediaan laboratorium, peralatan, dan personel.(35)

Tingkat sirkulasi albumin tidak boleh dianggap sebagai penanda nutrisi pada pasien dengan respon inflamasi, tetapi laporan baru-baru ini bahwa tingkat prealbumin yang rendah memprediksi berkembangnya sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) yang menunjukkan bahwa asupan gizi yang buruk berkontribusi pada luaran. Sehingga waktu intervensi gizi tampaknya penting karena sebagian besar pasien dengan cepat berkembang dari batuk menjadi sesak, dan kemudian gagal napas dan masuk ke unit perawatan intensif (ICU) untuk ventilasi mekanis.(36)