

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIK TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN**

**COVID 19**

**(Studi terhadap *C-Reactive Protein (CRP)*, *Total Lymphocyte Count (TLC)* dan**

***Prognostic Nutritional Index (PNI)*)**

***THE EFFECT OF MEDICAL NUTRITION THERAPY ON CLINICAL NUTRITION***

***OUTCOME IN COVID-19 PATIENTS***

***(STUDY OF C-Reactive Protein (CRP), Total Lymphocyte Count (TLC) and Prognostic***

***Nutritional Index (PNI)*)**



**DINA NOERLAILA HADJU**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIK TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN**

**COVID 19**

**(Studi terhadap *C-Reactive Protein (CRP)*, *Total Lymphocyte Count (TLC)* dan  
*Prognostic Nutritional Index (PNI)*)**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

**Dina Noerlaila Hadju**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIK TERHADAP LUARAN PASIEN COVID 19  
(Studi terhadap *C-Reactive Protein (CRP)*, *Total Lymphocyte Count (TLC)* dan  
*Prognostic Nutritional Index (PNI)*)  
**THE EFFECT OF MEDICAL NUTRITION THERAPY ON CLINICAL NUTRITION  
OUTCOME IN COVID-19 PATIENTS  
(STUDY OF *C-Reactive Protein (CRP)*, *Total Lymphocyte Count (TLC)* and *Prognostic  
Nutritional Index (PNI)*)****

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Dina Noerlaila Hadju  
Nomor Pokok: C117216203

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 21 Oktober 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I

Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc Sp.GK (K)

NIP. 196005041986012002

Pembimbing II

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

NIP. 195610201985032001

Ketua Program Studi,

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

NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas,



Prof.dr.Budu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed

NIP.196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dina Noerlaila Hadju  
Nomor Induk Mahasiswa : C117216203  
Jenjang Pendidikan : Spesialis-1  
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa Karya Akhir yang berjudul “**Pengaruh Terapi Nutrisi Medis Terhadap Luaran Pasien Covid 19 (Studi Terhadap *C-Reactive Protein (CRP)*, *Total Lymphocyte Count (TLC)* Dan *Prognostic Nutritional Index (PNI)*)**” 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 dikutip tanpa menyebut sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 23 November 2021



(Dina Noerlaila Hadju)

## **PRAKATA**

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

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

1. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi FK Unhas, dan sebagai dosen penilai, pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. DR. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH., Sp.GK (K) sebagai Ketua Program Studi Gizi Klinik FK Unhas dan juga sebagai sekretaris komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. DR. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK (K) sebagai ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen pembimbing akademik dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa Pendidikan

5. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai ketua komisi dosen penilai yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Orang tua tercinta Ayahanda Suhardi Hadju dan Ibunda Rutna Liputo serta saudara Saya Indah Pratiwi Hadju dan Raditya Mirza Tofani, atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa Pendidikan
7. Teman seangkatan Januari 2017, Kita ber-12, jumlah angkatan terbanyak yang pernah diterima, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan doa yang kebersamai kita selama pendidikan, menjadikan keluarga kedua di Makassar.
8. Rekan peneliti dr. Lista Andriyati, dan dr. Dian Wahyuni, atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
9. Semua rekan-rekan residen Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.
10. Dan semua pihak yang membantu dalam penyusunan karya akhir ini hingga selesai.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Dina Noerlaila Hadju

## Medical Nutrition Therapy Associated with Inflammatory Markers and Nutrition Status in COVID-19 Patients with Mild Clinical Symptoms

Dina Noerlaila Hadju<sup>1</sup>, Suryani As'ad<sup>2,3,4</sup>, Nurpudji A. Taslim<sup>2,3</sup>, Agussalim Bukhari<sup>2,3</sup>, Haerani Rasyid<sup>2,3</sup>, Aminuddin Aminuddin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Nutrition Specialist Programme, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar

<sup>2</sup>Nutritional Department, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar

<sup>3</sup>Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup>School of Medicine and Health Science, Muhammadiyah University, Makassar

\*Corresponding Author. E-mail: suryani\_fkuh@yahoo.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Patients with COVID-19 are at higher risk of malnutrition that worsens clinical outcome and increases mortality, hence early recognition and adequate nutrition provision is crucial to prevent casualty. *Aims:* determine the outcome of medical nutrition therapy based on C-Reactive Protein (CRP) level, Total Lymphocyte Count (TLC), and Prognostic Nutritional Index (PNI)

**Method:** Anthropometric and clinical data of 168 COVID-19 patients aged >18 years was collected retrospectively from medical records. Nutritional status was assessed using Subjective Global Assessment (SGA) method.

**Results:** Data from 168 patients were analyzed, the highest age range was 18-40 years with 106 people (63.1%), followed by age >60 years with 11 people (6.5%). The majority of patients were moderately malnourished (98.8%). The mean value of CRP was  $9.97 \pm 26.42$  mg/dL, TLC was  $2168.66 \pm 814.89$  cells/m<sup>3</sup> and PNI was  $52.76 \pm 7.32$ . The correlation test showed that there were significant differences in CRP, TLC, and PNI on LOS and conversion time ( $p=0.001$ ;  $0.000$ ;  $0.001$ , respectively). The chi square test showed a significant difference in the achievement of the mean protein intake of 70% towards CRP, TLC and PNI admission and end of treatment ( $p=0.015$ ;  $0.000$ ;  $0.046$ , respectively), but there was no significant difference in BMI to CRP, TLC, and PNI admission and end of treatment ( $p=0.182$ ;  $0.524$ ;  $0.183$ , respectively)

**Conclusion:** There is a relationship between medical nutrition therapy on inflammatory markers and nutritional status CRP, TLC and PNI

**Keywords:** COVID-19, nutrition therapy, outcome, nutritional index, lymphocyte, C-reactive protein

## **Terapi nutrisi medik Terkait dengan Penanda Inflamasi dan Status Nutrisi pada Pasien COVID-19 dengan Gejala Klinis Ringan**

Dina Noerlaila Hadju<sup>1</sup>, Suryani As'ad<sup>2,3,4</sup>, Nurpudji A. Taslim<sup>2,3</sup>, Agussalim Bukhari<sup>2,3</sup>,  
Haerani Rasyid<sup>2,3</sup>, Aminuddin Aminuddin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Spesialis Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>2</sup>Jurusan Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>3</sup>Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar

\*Penulis yang sesuai. Email: suryani\_fkuh@yahoo.com

### **ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Pasien COVID-19 berisiko lebih tinggi mengalami malnutrisi yang memperburuk luaran klinis dan meningkatkan mortalitas, oleh karena itu pengenalan dini dan pemberian nutrisi yang memadai sangat penting untuk mencegah terjadinya korban. Tujuan: Mengetahui luaran terapi nutrisi medik berdasarkan kadar C-Reactive Protein (CRP), Total Lymphocyte Count (TLC), dan Prognostic Nutritional Index (PNI)

**Metode:** Data antropometri dan klinis 168 pasien COVID-19 berusia >18 tahun dikumpulkan secara retrospektif dari rekam medis. Status gizi dinilai menggunakan metode Subjective Global Assessment (SGA).

**Hasil:** Data dari 168 pasien dianalisis, rentang usia tertinggi adalah 18-40 tahun dengan 106 orang (63,1%), diikuti oleh usia >60 tahun dengan 11 orang (6,5%). Mayoritas pasien mengalami malnutrisi sedang (98,8%). Nilai rata-rata CRP adalah  $9,97 \pm 26,42$  mg/dL, TLC adalah  $2168,66 \pm 814,89$  sel/m<sup>3</sup> dan PNI adalah  $52,76 \pm 7,32$ . Uji korelasi menunjukkan terdapat perbedaan signifikansi pada CRP, TLC, dan PNI terhadap LOS serta lama konversi (masing-masing  $p=0,001$ ;  $0,000$ ;  $0,001$ ). Uji chi square menunjukkan perbedaan signifikan pada pencapaian asupan rerata protein  $\geq 70\%$  terhadap CRP, TLC dan PNI admisi dan akhir perawatan (masing-masing  $p=0,015$  dan  $0,000$ ), namun tidak ada terdapat perbedaan signifikan pada IMT terhadap CRP, TLC, dan PNI admisi dan akhir perawatan (masing-masing  $p=0,182$ ;  $0,524$ ;  $0,183$ )

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan terapi nutrisi medik terhadap penanda inflamasi dan status nutrisi CRP, TLC dan PNI

Kata kunci: COVID-19, terapi nutrisi, outcome, indeks nutrisi, limfosit, protein C-reaktif.

## DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN .....	3
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	4
PRAKATA .....	4
DAFTAR GAMBAR.....	11
DAFTAR TABEL .....	12
DAFTAR SINGKATAN .....	13
BAB I.....	14
PENDAHULUAN .....	14
1.1 Latar Belakang .....	14
1.2 Identifikasi Masalah .....	17
1.3 Rumusan Masalah .....	17
1.4 Tujuan Penelitian .....	18
1.4.1 Tujuan Umum.....	18
1.4.2 Tujuan Khusus.....	18
1.5 Manfaat Penelitian .....	18
1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan .....	18
1.5.2 Bagi Aplikasi .....	19
BAB II .....	20
TINJAUAN PUSTAKA .....	20
2.1 COVID-19 .....	20
2.2 Terapi nutrisi medik.....	24
2.3 Penanda inflamasi dan Status Nutrisi .....	35
2.4 Marker Penelitian.....	38
BAB III.....	41
KERANGKA PENELITIAN .....	41
3. 1 Kerangka Teori.....	41
3.2 Kerangka Konsep .....	42
3.3 Hipotesis Penelitian .....	42
BAB IV.....	43
METODE PENELITIAN .....	43

4.1 Jenis Penelitian .....	43
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	43
4.3 Populasi dan Sampel.....	43
4.5 Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	44
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data .....	45
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	45
4.8 Definisi Operasional .....	46
4.9 Alur Penelitian.....	49
4.1 Pengolahan dan Analisis Data .....	50
BAB V .....	52
HASIL PENELITIAN .....	52
5.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	52
5.2 Karakteristik Subyek Penelitian .....	52
5.3 Hubungan penanda inflamasi dan status nutrisi terhadap luaran klinis.....	54
BAB VI PEMBAHASAN .....	61
6.1 Gambaran Pasien COVID-19 Pada Sampel Penelitian.....	61
6.2 Hubungan Penanda Inflamasi dan Status Nutrisi Terhadap Luaran Klinis .....	63
6.3 Hubungan Status Nutrisi Terhadap Penanda Inflamsi dan Status Nutrisi .....	69
6.4 Kekuatan Penelitian .....	70
BAB VII .....	71
PENUTUP .....	71
7.1 Ringkasan.....	71
7.2 Kesimpulan.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema replikasi dan pathogenesis virus SARS-CoV-2(16) .....	22
Gambar 2. Diagram skematik interaksi komponen makanan tertentu, sistem imun dan infeksi virus .....	35
Gambar 3. Kerangka Teori .....	41
Gambar 4. Kerangka konsep penelitian.....	42
Gambar 5. Alur penelitian .....	49

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian .....	53
Tabel 2. Distribusi Karakteristik Sampel Penelitian berdasarkan nilai mean dan standar deviasi.....	54
Tabel 3. Perbandingan Penanda Inflamasi dan Status Nutrisi Saat Admisi dan Akhir Perawatan.....	55
Tabel 4. Korelasi antara perbedaan nilai penanda inflamasi dengan luaran klinis.....	56
Tabel 5. Analisis hubungan penanda inflamasi dan status nutrisi terhadap penanda inflamasi dan status nutrisi .....	58
Tabel 6. Hubungan Severity Terhadap Penanda Inflamasi dan Status Nutrisi .....	58
Tabel 7. Hubungan food recall 24 jam terhadap penanda inflamasi dan status nutrisi.....	59
Tabel 8. Hubungan Indeks Massa Tubuh terhadap Penanda Inflamasi dan Status Nutrisi .....	60

## DAFTAR SINGKATAN

<b>COVID-19</b> Coronavirus Disease	<b>PHEIC</b> Public Health Emergency of International Concern
<b>ACE-2</b> angiotensin - converting enzyme 2	<b>PNI</b> Prognostic nutritional index
<b>ARDS</b> Acute Respiratory Distress Syndrome	<b>SARS</b> Severe Acute Respiratory Syndrome
<b>BUN</b> blood urea nitrogen	<b>SGA</b> Subjective Global Assasment
<b>CFR</b> Case Fatality Rate	<b>SGPT</b> Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
<b>CRP</b> C-Reactive Protein	<b>Th</b> T helper
<b>HLA</b> Human Leucocyt Antigen	<b>NK</b> Natural Killer
<b>IL-1</b> Interleukin-1	<b>TLC</b> Total Lymphocyte Count
<b>IL-6</b> Interleukin-6	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> Tumor Necrosis Factor
<b>IL-8</b> Interleukin-8	<b>WHO</b> World Health Organization
<b>IMT</b> Indeks Massa Tubuh	
<b>LFG</b> laju filtrasi glomerulus	
<b>SGOT</b> Serum Oksaloasetat Glutamat Transminase	
<b>RNA</b> Ribonucleic Acid	
<b>LMR</b> Lymphocyte to Monocyte Ratio	
<b>MERS</b> Middle East Respiratory Syndrome	
<b>NIV</b> non-invasif ventilation	
<b>PEEP</b> positive end-expiratory pressure	

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* adalah penyakit infeksi disebabkan oleh novel coronavirus, sekarang disebut *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Kemunculan SARS-CoV-2 telah menyebabkan Pandemi Global dan menjadi masalah serius pada kesehatan masyarakat. 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.(1)

Saat virus berhasil masuk, terjadi translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Masuknya virus dapat mengurangi respons IFN anti-virus yang mengakibatkan replikasi virus yang tidak terkendali dan menyebabkan meningkatnya produksi sitokin proinflamasi. Imunopatologi paru-paru diperkirakan merupakan hasil dari badai sitokin yang terjadi. Th1/Th17 spesifik teraktifasi dan memperburuk respon inflamasi. 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. Pemenuhan kebutuhan energi, makronutrien, mikronutrien, cairan, dan zat-zat gizi yang mampu meningkatkan sistem immunomodulator, anti inflamasi, anti oksidan dan probiotik menjadi acuan dalam penyusunan protokol terapi gizi pada COVID-19.(2)

Saat ini telah banyak yang menunjukkan bahwa fungsi imun dan status nutrisi berhubungan erat dengan kondisi inflamasi. Beberapa marker inflamasi yang berkaitan dengan status nutrisi yang telah lama diketahui dapat memprediksi prognosis dan luaran klinis pada pasien yang mengalami kondisi inflamasi dan malnutrisi diantaranya *C-reactive protein (CRP)*, *Total lymphocyte count (TLC)*, dan *Prognostic nutritional index (PNI)*.(3)(4) Biomarker ini dapat ditetapkan berdasarkan jumlah leukosit, limfosit dan albumin. Karena kebaruan kasus 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 dan mencegah terjadinya malnutrisi berat.(5,6)

Albumin adalah protein serum hati dengan waktu paruh 14-20 hari. Berfungsi sebagai molekul pembawa berbagai mineral, hormon dan asam lemak serta membantu menjaga tekanan onkotik di kapiler. Lebih dari 50% dari total kolamnya terletak di kompartemen ekstravaskular, dan hanya sebagian kecil (sekitar 5%) yang diproduksi oleh hati setiap hari. Dengan demikian, konsumsi protein pasien dalam sehari hampir tidak berpengaruh pada kadar albumin pasien. Namun, albumin dicirikan sebagai protein fase

akut negatif, dan kumpulannya dipengaruhi oleh sejumlah kondisi inflamasi dan obat-obatan, terutama yang memengaruhi fungsi hati. Misalnya, gagal hati, luka bakar, sepsis, trauma, keadaan pasca operasi dan kanker semuanya telah terbukti menurunkan kadar albumin.(7)

Adanya kemajuan terbaru dalam memahami peran inflamasi pada malnutrisi, beberapa mediator inflamasi telah dipelajari sebagai serum penanda lain yaitu salah satu molekul tersebut adalah CRP, yang merupakan reaktan fase akut positif, nilai CRP dapat meningkat pada keadaan inflamasi dan malnutrisi. TLC adalah penanda serum lainnya yang populer berguna untuk menentukan status inflamasi pada beberapa kondisi kronik dan berkaitan dengan malnutrisi. Pada beberapa penelitian sebelumnya tingkat TLC telah terbukti bervariasi dengan tingkat malnutrisi pada pasien yang dirawat di ruma sakit. Kadar  $<1500/\text{mm}^3$  berkorelasi baik dengan malnutrisi ringan, dan  $<800/\text{mm}^3$  mencerminkan malnutrisi berat. Namun, sebuah penelitian terhadap 161 subjek lansia melaporkan bahwa TLC bukanlah penanda malnutrisi yang baik pada populasi lansia. Mereka melaporkan bahwa TLC lebih "mencerminkan usia daripada status gizi".(8,9)

PNI pertama kali diciptakan oleh Onodera, et al., dapat digambarkan sebagai indeks nutrisi yang berbasis inflamasi yang diturunkan dari kadar albumin serum dan perhitungan TLC, diantara keduanya telah digunakan sebagai penanda untuk menentukan status nutrisi pada kondisi kronik. PNI semakin banyak digunakan dalam memprediksi faktor prognostik, seperti kelangsungan hidup, probabilitas metastasis, dan tingkat kekambuhan dan efek samping kemoterapi pada beberapa studi kanker.(6,10,11)

Mengingat bahwa nutrisi merupakan elemen mendasar dalam peningkatan atau penurunan status imun, dengan mempertahankan homeostatis 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.(12)

## **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 medik mempengaruhi luaran melalui perbaikan imun dan pengendalian sitokin inflamasi.

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

## **1.3 Rumusan Masalah**

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

“Apakah ada pengaruh antara terapi nutrisi medik terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo”

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### 1.4.1 Tujuan Umum

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

### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai penanda inflamasi dan status nutrisi pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo saat admisi
2. Menentukan nilai penanda inflamasi dan status nutrisi setelah dilakukan terapi nutrisi medik pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
3. Menentukan pengaruh antara terapi nutrisi medik dengan luaran klinis Length of stay (LOS) dan lama konversi melalui penanda inflamasi dan status nutrisi pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Menentukan hubungan penanda inflamasi dan status nutris dan prognosis pasien saat admisi COVID-19 di 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 penanda inflamasi dan status nutrisi dengan perbaikan 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 penanda inflamasi dan status nutrisi demi membantu kesembuhan dan luaran klinis pasien COVID-19.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 COVID-19**

COVID-19 merupakan penyakit infeksi saluran nafas yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang merupakan jenis virus RNA.(13) Virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2.(14) Sekuens SARS-CoV-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.(15) 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 simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 ditemukan pada aerosol (dihasilkan melalui nebulizer) selama setidaknya 3 jam.(16)

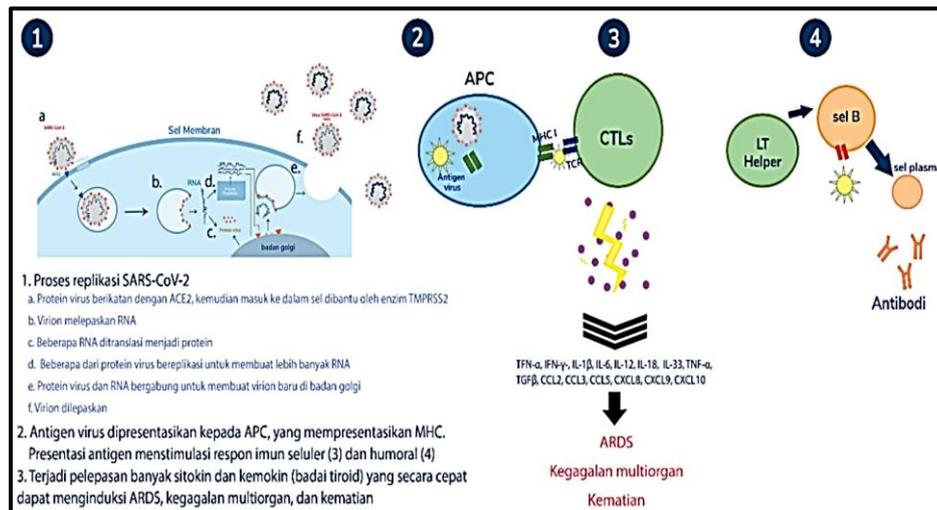
Penularan juga dapat terjadi dari karier asimtomatis yang umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19. Sedangkan untuk penularan melalui transmisi vertikal dari ibu hamil kepada janin belum terbukti pasti. Dan bila benar terjadi, data menunjukkan peluang transmisi vertikal tergolong kecil. Pemeriksaan virologi cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu ibu pada ibu yang positif COVID-19 memberikan hasil yang negatif.(16) Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa SARS-Cov-2 juga diisolasi dari usapan tinja pasien dengan COVID-19 di China yang mengindikasikan

kemungkinan untuk rute transmisi multipel. Protein ACE2 yang dalam jumlah besar terdapat pada sel epitel alveolar, lambung, enterosit usus halus (duodenum), dan rectum sehingga dapat membantu menjelaskan rute infeksi feko-oral dan manifestasi gastrointestinal.(17,18)

Adapun pathogenesis penyakit ini yaitu, setelah Coronavirus menemukan sel inang, terjadi penempelan dan masuknya virus diperantarai oleh Protein S yang ada dipermukaan virus, lalu protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) yang 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, serta sel otot polos.(19)

Setelah virus SARS-CoV-2 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 baru.(20) Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut

berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV.(16)



Gambar 1. Skema replikasi dan pathogenesis virus SARS-CoV-2(16)

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 juga menyebabkan kerusakan jaringan.(21)

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernafasan seperti demam, menggigil, batuk produktif, batuk kering, hemoptisis, bersin, kongesti nasal dan sesak nafas. Gejala lain yang dapat ditemukan

adalah sakit tenggorokan, nyeri kepala, myalgia/arthralgia, *fatigue*, kongesti konjungtiva, juga gejala gastrointestinal seperti mual/muntah, diare, dan nyeri abdomen.(16)

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (rata-rata 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal) virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan.(16) Serangan kedua terjadi 4-7 hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tidak terkontrol terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis dan komplikasi lainnya.(16,22) Keadaan ini dapat berlanjut menjadi syok septik serta kegagalan multiorgan, termasuk gagal ginjal akut dan gagal jantung.(23)

Manifestasi klinis pasien COVID-19 menunjukkan bahwa sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran nafas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala serta pada beberapa kasus disertai diare dan muntah. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernafasan > 30x/

menit (2) distress pernafasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal.(16)

## **2.2 Terapi nutrisi medik**

Manifestasi gejala dari COVID-19 bervariasi dari asimtomatik hingga kasus berat yang menyebabkan kematian, berhubungan erat dengan pelepasan sitokin dan rangsangan imun lainnya dipicu oleh replikasi virus yang kemudian menyebabkan keadaan hiperinflamasi. Berbagai komunitas ilmiah berlomba-lomba untuk menemukan vaksin yang efektif sebagai usaha pencegahan terhadap infeksi COVID-19, namun untuk pasien yang telah terinfeksi, penanganan difokuskan pada bagaimana menurunkan inflamasi yang terjadi tanpa mengurangi respon imun yang juga dibutuhkan. Dalam hal ini, selain obat-obatan, nutrisi juga berperan penting.(24)

Telah diketahui bahwa nutrisi merupakan faktor penentu penting dari status imun, dan malnutrisi adalah penyebab paling umum dari defisiensi imun di seluruh dunia. Gangguan imunitas yang diperantarai sel, fungsi fagosit (yang dilakukan oleh neutrofil, monosit, makrofag dan sel dendritik), sistem komplemen, produksi sitokin, dan sekresi antibodi imunoglobulin A, secara keseluruhan terkait dengan malnutrisi energi protein.(25)

Nutrisi berperan pada status gizi pasien COVID-19 melalui molekul bioaktif yang terdapat dalam makanan yang bekerja pada aktivitas sistem imun tubuh.(24) Makro dan mikro-nutrien tertentu berperan dalam fungsi imun. Untuk berfungsi dengan benar, sistem imun tergantung pada kecukupan jumlah nutrisi (karbohidrat, protein dan lemak) juga air dan zat gizi mikro seperti vitamin dan mineral. Dimana sel imun merupakan sel yang

sangat sensitif terhadap status nutrisi dan komponen makanan tertentu. Defisiensi nutrisi seperti zinc, selenium, besi, tembaga, magnesium, mangan, vitamin A, C, E, B-6 dan asam folat juga dapat mempengaruhi respon imun. Sehingga status gizi merupakan faktor yang dapat dimodifikasi sebagai elemen kunci dalam fungsi dan pemeliharaan integritas sistem imun yang terkait erat dengan kekebalan dan resistensi host terhadap agen infeksi apapun.(25) Infeksi virus, gangguan sistem imun dan inflamasi menyebabkan pasien dapat mengalami perburukan gejala dan jatuh pada kondisi kritis. Pada kondisi ini terjadi peningkatan kebutuhan energi, perubahan metabolik, gangguan pemakaian glukosa, peningkatan katabolisme protein dan lemak yang menyebabkan ketidak seimbangan kebutuhan energi dan keseimbangan nitrogen yang negatif sehingga pasien dapat mengalami malnutrisi.(19)

Malnutrisi juga sebagai akibat dari gejala dari infeksi COVID-19 seperti kehilangan selera makan, sesak bahkan penggunaan ventilasi mekanik, gangguan kesadaran dan gejala saluran cerna seperti mual, muntah, diare dan malabsorpsi yang menyebabkan asupan tidak adekuat serta kehilangan dan defisiensi zat gizi.(19) Keadaan infeksi dan stressor lainnya menyebabkan kebutuhan akan mikronutrien menjadi meningkat diatas kebutuhan harian yang jika tidak terpenuhi dapat menurunkan status mikronutrien dalam tubuh.(24)

Pemberian terapi nutrisi terhadap COVID-19 mencakup pemenuhan kebutuhan energi, makronutrien, mikronutrien, cairan serta zat-zat gizi yang mampu meningkatkan sistem imunomodulator, memberi efek antiinflamasi dan antioksidan serta mengandung probiotik melalui nutrisi oral, enteral dan parenteral yang membutuhkan pengawasan dan

pertimbangan dari dokter spesialis gizi klinik.(19) Berikut adalah terapi nutrisi medik dan peranannya berdasarkan komponen nutrisi terhadap inflamasi dan stres oksidatif yang terjadi pada infeksi COVID-19 :

#### a. Kebutuhan Energi

Pada kondisi infeksi COVID-19 terjadi peningkatan kebutuhan energi yang disebabkan oleh faktor-faktor seperti demam, peningkatan kerja otot pernafasan serta penggunaan ventilasi mekanik. Hal ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan energi sehingga pemberian energi yang sesuai harus dipenuhi untuk mencegah terjadinya malnutrisi. Penentuan kebutuhan energi seharusnya dilakukan menggunakan *indirect calorimetry* jika tersedia. Berdasarkan panduan praktis penatalaksanaan nutrisi COVID-19 oleh Persatuan Dokter Gizi Klinik Indonesia (PDGKI) direkomendasikan, kebutuhan energi sebesar:(19)

- Kondisi stabil: 30-35 kkal/kgBB
- Kondisi kritis: 25-30 kkal/kgBB

Nutrisi hipokalorik yaitu pemenuhan kebutuhan kalori dibawah 70% dari perkiraan kebutuhan total, diberikan pada keadaan fase akut penyakit. Sedangkan nutrisi isokalori yaitu pemenuhan kebutuhan kalori mendekati kebutuhan target, diberikan secara bertahap setelah melalui fase akut penyakit.(26)

#### b. Karbohidrat

Karbohidrat merupakan sumber kalori yang utama dan merupakan bahan bakar utama untuk sistem imun.(25) Selama terjadi proliferasi limfosit terjadi peningkatan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar melalui glikolisis anaerob, dan penurunan

penggunaan karbohidrat sebagai energi. Karbohidrat juga memiliki kemampuan untuk mencegah penurunan jumlah sel terkait apoptosis. Karbohidrat diklasifikasikan menjadi karbohidrat simpleks (gula, buah dan jus) dan karbohidrat kompleks (pati yang ditemukan pada sayuran, kacang-kacangan dan sereal).(27) Sumber karbohidrat dengan indeks glikemik yang tinggi misalnya karbohidrat olahan seperti tepung putih dan gula rafinasi dapat menyebabkan hiperglikemik akut dan overload kapasitas mitokondria dan peningkatan produksi radikal bebas, juga dilaporkan berkaitan langsung dengan peningkatan sitokin inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Interleukin-6*, *C-Reactive Protein* (IL-6) dan CRP. Sebaliknya, makanan dengan indeks glikemik rendah, seperti sayuran, buah, kacang-kacangan, dan biji-bijian tidak memicu efek inflamasi postprandial hal ini disebabkan oleh perlambatan matriks makanan yang lebih kompleks sehingga menurunkan digesti dan absorpsi karbohidrat.

Karbohidrat kompleks mengandung sejumlah serat dan berperan terhadap penurunan kadar sitokin inflamasi. Dalam beberapa penelitian didapatkan bahwa peningkatan asupan serat dapat menurunkan hs-CRP, IL-6 dan TNF- $\alpha$  serta meningkatkan produksi *Short Chain Fatty Acid* (SCFA). Produksi SCFA mempengaruhi spesies mikrobiota usus sehingga memberikan komposisi mikrobiota yang lebih sehat sehingga memperkuat integritas mukosa usus. SCFA juga memiliki fungsi imunomodulator, melalui kemampuannya pada penghambatan IL-12 dan peningkatan produksi IL-10 dalam monosit, menekan molekul proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 dan *Nitric Oxide* (NO) serta mengurangi ekspresi *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- $\kappa$ B). SCFA juga mengontrol ketat migrasi sel imun menuju situs inflamasi serta memodulasi

aktivasi sehingga mengakselerasi pembersihan patogen melalui aktivasi *Reactive Oxidative Stress* (ROS).(28)

Pada pasien COVID-19 terjadi perubahan metabolisme glukosa yaitu terjadi penurunan suplai energi glukosa oksidatif, peningkatan glikolisis, peningkatan glukoneogenesis, resistensi insulin dan peningkatan glukosa darah. Pemberian karbohidrat mempertimbangkan kondisi respirasi dan komorbid pasien. Panduan praktis penatalaksanaan nutrisi COVID-19 oleh PDGKI merekomendasikan pemberian karbohidrat 50-60% dari energi total dengan menurunkan rasio glukosa terhadap lemak menjadi 50-70 : 50-30 %.(19)

#### c. Protein

Protein adalah komponen pembentuk kerangka sel, sistem pertahanan tubuh serta enzim dan hormon yang mengendalikan fungsi tubuh. Mekanisme imun bergantung pada produksi senyawa protein aktif atau replikasi sel. Metabolisme protein memainkan peran penting dalam pembentukan imunitas alami dan daptan untuk menghadapi infeksi.(27) Defisiensi protein dan malnutrisi dapat menyebabkan penurunan fungsi sistem imun baik spesifik dan non spesifik.(25,27) Keadaan ini akan menurunkan jumlah immunoglobulin fungsional dan *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT) yang berperan pada sistem pertahanan mukosa usus terhadap infeksi.(24)

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 menurunnya konsentrasi *Branched Chain Amino Acid* (BCAA). Direkomendasikan pemberian protein sebesar 1,2-2 g/kgBB/hari atau 15-

25% dari kebutuhan energi total. Dimana pemberian protein ini juga dengan mempertimbangkan fungsi ginjal pasien.(19) Dalam pemenuhan kebutuhan protein, perlu diperhatikan bahwa selain kuantitas, kualitas protein juga merupakan faktor penting yang berkaitan dengan hubungan makronutrien ini dengan sistem imun. Protein dengan nilai biologis tinggi nilai seperti telur, daging tanpa lemak, ikan, dan susu yang mengandung semua asam amino esensial mungkin memberikan efek anti inflamasi, menurunkan lipogenesis post prandial, menurunkan respon glikemik setelah makan dan meningkatkan rasa kenyang karena efeknya dalam memperpanjang retensi lambung dan waktu transit gastrointestinal.(24,28)

Selain itu, beberapa asam amino, seperti BCAA, arginin dan glutamin terkenal karena kemampuannya untuk memodulasi sistem imun. BCAA berfungsi mempertahankan morfologi vili dan meningkatkan immunoglobulin intestinal dengan demikian meningkatkan respon dan barrier usus. Suplementasi Arginin terbukti dapat meningkatkan respon limfosit T dan jumlah T helper serta secara cepat kembali pada fungsi sel normal setelah melakukan fungsinya. Glutamin merupakan substrat energi untuk makrofag, neutrofil, dan limfosit yang dibutuhkan untuk identifikasi pathogen melalui proliferasi sel imun dan perbaikan jaringan. Kadar glutamin yang cukup, penting untuk mengekspresikan penanda permukaan sel limfosit juga berbagai sitokin, seperti IL-6, IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  (24,28)

#### d. Lemak

Lemak adalah salah satu sumber energi penting yang menyediakan energi cukup tinggi dimana 1 gr lemak dapat menghasilkan energi 2 kali lebih tinggi dibanding protein

dan karbohidrat. Lemak merupakan nutrisi penting yang memiliki beberapa fungsi biologis seperti; absorpsi vitamin A, D, E dan K, juga sumber omega-3 dan omega-6 yang merupakan asam lemak esensial.(27)

Pada Pasien COVID-19 terjadi perubahan metabolisme lemak yaitu terjadi katabolisme dan mobilisasi lemak. Pemberian preparat lemak ditujukan selain untuk memenuhi asupan lemak juga terkait efek antivirusnya. Adapun komposisi lemak yang dapat diberikan sebesar 25-30% dari kebutuhan energi total.(19) Asam lemak secara signifikan dapat mempengaruhi respon imun dengan cara mengubah organisasi lipid seluler dan interaksi terhadap reseptor nuklir. Makanan yang kaya akan lemak omega 3 seperti ikan salmon, makarel dan makanan laut lainnya dapat menurunkan aktivitas inflamasi seluler dan mengontrol respon imun seluler.(28)

Asam lemak omega-3 yaitu *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) dan *Docosahexaenoic Acid* (DHA) dapat menonaktifkan virus yang memiliki selaput/envelop dengan memodulasi kondisi lipid inang secara optimal. Di sisi lain, EPA dan DHA menghambat enzim *Cyclooxygenase* (COX) sehingga membantu menekan produksi prostaglandin. Selain itu, secara enzimatik EPA dan DHA dikonversi menjadi mediator pro-resolving (*specialized proresolving mediators/SPMs*) seperti protectins, resolvins, dan maresin, yang menurunkan inflamasi dengan demikian bermanfaat dalam mengurangi tingkat keparahan dan/atau meningkatkan pemulihan pasien COVID-19. Di sisi lain, kutub lipid, seperti fosfolipid, glikolipid atau sphingolipids pada asam lemak omega-3 memiliki kemampuan untuk memblokir *Platelet activating factor* (PAF) beserta reseptornya,

memberikan efek anti-inflamasi yang bermanfaat pada COVID-19 dalam mencegah komplikasi trombotik terkait COVID-19.(24)

Asam lemak omega-6 seperti asam arakidonat terutama bersifat pro-inflamasi, merupakan prekursor dari beberapa mediator pro-inflamasi termasuk eicosanoids seperti prostaglandin dan leukotriene. Ketidakseimbangan asam lemak, seperti asam lemak jenuh/tidak jenuh, dan asam lemak omega-6/omega-3 memiliki peran penting implikasi untuk homeostasis sistem imun. Sehingga direkomendasikan untuk menjaga keseimbangan diet yang sehat pada asupan omega-6 dan omega-3, dengan rasio 1:1–4:1.(28)

e. Vitamin

Vitamin A bisa didapatkan dari karotenoid pro-vitamin A seperti  $\alpha$ - atau  $\beta$ -karoten, yang berasal dari makanan. Vitamin A penting untuk pembentukan lapisan mukosa lapisan mukosa sehat pada saluran pernapasan dan pencernaan, diperlukan untuk sekresi musin dan meningkatkan fungsi imunitas non spesifik antigen.(24,28) Retinal, retinol, dan asam retinoat adalah bentuk aktif dari vitamin A. Asam retinoat bekerja sebagai ligan, mengaktifkan reseptor asam retinoat nuklir (RAR) dan reseptor retinoid X (RXR) yang berperan penting dalam regulasi diferensiasi, pematangan, dan fungsi sistem imun bawaan dan seluler (seperti makrofag dan neutrofil) serta meningkatkan respon langsung terhadap invasi patogen oleh fagositosis dan aktivasi sel T *Natural killer* (NK). Asam retinoat juga berperan pada diferensiasi prekursor sel dendritik yang mengatur respon imun bawaan dan adaptif.(28) Status vitamin A yang rendah menunjukkan perubahan histopatologis pada lignin epitel dan parenkim paru mengakibatkan peningkatan risiko

disfungsi paru-paru dan penyakit pernapasan, hal ini sangat relevan untuk pemberian vitamin A pada penyakit COVID-19 yang mengganggu fungsi paru-paru.(28)

Vitamin B terlibat dalam banyak proses enzimatik dan metabolisme energi dan sistem imun.(27) Dari berbagai penelitian, dikemukakan manfaat dari suplementasi B6 dapat meningkatkan konsentrasi PLP plasma yang terkait dengan peningkatan sel limfosit total, termasuk sel T-helper (Th) dan T-supresor serta asupan vitamin B6 memiliki hubungan yang terbalik dengan status peradangan.(28) Penelitian sebelumnya juga mengemukakan bahwa pemberian suplementasi asam folat dosis tinggi pada subjek sehat berpengaruh terhadap perubahan ekspresi mRNA dalam sitokin, dan menunjukkan sitotoksitas sel NK yang lebih rendah. Kobalamin (vitamin B12) dapat bertindak sebagai imunomodulator. Dalam suatu penelitian pada pasien yang kekurangan vitamin B12, menunjukkan penurunan kadar sel CD8+, rasio CD4/CD8 yang sangat tinggi, dan aktivitas sel NK yang lemah, lalu dengan pemberian metilkobalamin pada pasien ini dapat memperbaiki rasio CD4/CD8, menekan aktivitas sel NK dan menekan peningkatan sel CD3-/CD16+. Bentuk vitamin B juga terbukti efisien dalam menurunkan inflamasi yang disebabkan oleh infeksi virus.(28)

Vitamin C merupakan antioksidan klasik untuk melawan radikal bebas di dalam tubuh. Vitamin C telah terbukti dapat menstimulasi migrasi neutrofil ke tempat infeksi, merangsang fagositosis dan generasi ROS. Secara paralel, vitamin C juga merangsang apoptosis neutrofil, melindungi jaringan inang dari kerusakan, dan lebih lanjut membantu dalam pembuangan makrofag. Selain itu, asam askorbat berperan dalam diferensiasi dan pematangan sel-T dan NK.(28)

Bentuk aktif dari vitamin D, calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D), terkenal karena perannya mengatur dalam homeostasis kalsium dan dengan demikian kesehatan tulang, tetapi juga telah terbukti dalam regulasi sistem imun. Suatu ulasan melaporkan penurunan risiko infeksi influenza dan COVID-19 serta mortalitasnya, sebagian besar karena kaitannya dengan peran vitamin D dalam menghasilkan peptida anti-mikroba seperti cathelicidin dan defensin serta memodulasi sistem imun adaptif, dengan mereduksi respon sel Th1. Sumber lain juga menyebutkan bahwa suplementasi vitamin D mempromosikan pengikatan reseptor entri sel SARS-CoV-2 ACE-2 (*angiotensin converting enzim 2*) menjadi AGTR1 (*angiotensin II tipe 1 reseptor*), sehingga mengurangi jumlah partikel virus yang bisa menempel ke ACE2 dan masuk ke dalam sel.(28)

Vitamin E juga penting bagi sistem imun bawaan dan adaptif. Vitamin E telah terbukti meregulasi pematangan dan fungsi sel dendritik, meningkatkan aktivitas sel NK, dengan memodulasi level NO serta memperkuat respon humoral (sel B) serta antibodi. Vitamin E juga berperan pada sistem imun melalui peningkatan pembentukan sinaps imun sel T untuk memulai sinyal aktivasi sel T serta mengembalikan produksi IL-2 untuk meningkatkan proliferasi sel-T dan fungsi sistem imun.(28)

#### f. Mineral

Pada pasien COVID-19, pemberian selenium bisa menjadi intervensi yang efektif untuk pengobatan virus baru ini.(25) Penelitian telah menunjukkan bahwa status selenium serum yang buruk dikaitkan dengan penurunan jumlah limfosit dan konsentrasi albumin, dan berkorelasi dengan peningkatan CRP. Konsentrasi selenium secara linear juga terkait

dengan kadar GPx serum dan aktivitas antioksidan, yang ditentukan oleh kekuatan antioksidan pereduksi besi. Konsentrasi serum IL-1 $\beta$  dan IL-6 berbanding terbalik dengan kadar selenium serum.(28)

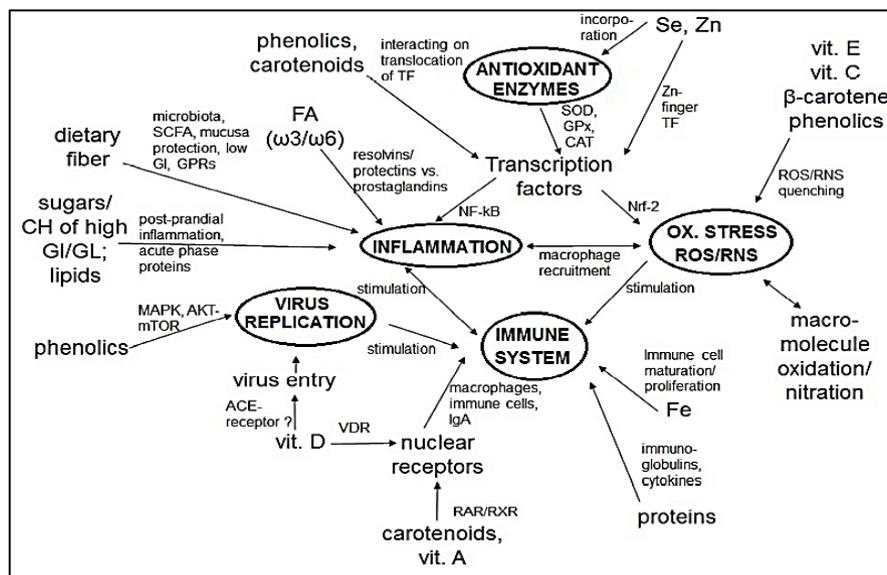
Zinc sangat penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel imun yang lebih cepat dan membantu memodulasi sitokin dalam melepaskan dan memicu proliferasi sel T CD8+. Zinc berfungsi sebagai kofaktor untuk lebih dari 200 enzim yang terlibat dalam pertahanan antioksidan, terutama protein SOD dan anti-inflamasi SMAD.(28) Status zinc yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi virus. Zinc telah terbukti penting untuk pemeliharaan kulit dan integritas membran mukosa, serta bentuk bebas zinc yang tidak terkelasi telah terbukti memiliki efek antivirus langsung.(28) Untuk gejala diare dan infeksi saluran pernapasan bagian bawah dapat diperbaiki dengan suplementasi zinc.(25)

Zat besi merupakan komponen penting dalam diferensiasi, pertumbuhan, dan fungsi sel (misalnya, sintesis DNA melalui ribonukleotida reduktase). Besi membantu melawan infeksi dengan mengaktifkan proliferasi dan pematangan sel imun limfosit T serta mengatur produksi sitokin dan aksi melawan bakteri melalui kerja neutrofil.(28) Defisiensi zat besi merupakan faktor risiko untuk terjadinya infeksi saluran pernapasan akut berulang, sehingga asupan zat besi dapat berperan dalam mencegah dan memperbaiki kondisi pasien dengan COVID-19.(25)

#### g. Fitokimia

Beberapa agen fitokimia telah banyak diteliti dan menunjukkan manfaat sebagai antioksidan dan antiinflamasi, diantaranya polifenol dan carotenoid. Konsumsi buah dan

sayur telah terbukti dapat menurunkan kadar dari marker inflamasi seperti CRP, IL-6 dan faktor adhesi. Beberapa contoh polifenol seperti flavonoid, derivat kumarin, derivat theaflavin dan curcuminoid. Karotenoid adalah kelompok pigmen tumbuhan tetraterpenoid C-40 dengan sifat antioksidan dan menurunkan ROS. Sebuah ulasan menunjukkan, rendahnya kadar  $\alpha$ - dan  $\beta$ -karoten, lutein/zeaxanthin, serta total karotenoid secara signifikan berkaitan dengan peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi.(28)



Gambar 2. Diagram skematik interaksi komponen makanan tertentu, sistem imun dan infeksi virus

### 2.3 Penanda inflamasi dan Status Nutrisi

COVID-19 merupakan infeksi sistemik yang disertai dengan pengaruh signifikan terhadap sistem hematopoietik dan hemostasis. Penelitian oleh Guan *et al.* menyediakan data tentang karakteristik klinis dari 1.099 kasus COVID-19 kasus dengan konfirmasi laboratorium selama dua bulan pertama epidemi di China. Saat masuk rumah sakit, sebagian besar pasien menunjukkan limfositopenia (83,2%), trombositopenia (36,2%)

dan leukopenia (33,7%). Kelainan hematologi ini lebih menonjol pada kasus berat dibandingkan dengan kasus yang tidak berat (96,1% dibandingkan 80,4% untuk limfositopenia, 57,7% berbanding 31,6% untuk trombositopenia dan 61,1% berbanding 28,1% untuk leukopenia.(29)

Hasil ini konsisten dengan empat penelitian deskriptif lainnya dilakukan selama periode yang sama di Cina pada kasus yang terkonfirmasi COVID-19. Secara khusus, Huang *et al.*, dan Wang *et al.* menyoroti hubungan antara limfositopenia dan kebutuhan perawatan ICU, sedangkan Wu *et al.* menunjukkan hubungan antara limfopenia dan terjadinya *Acute Respiratory Distres Syndrome* (ARDS). Wu *et al.*, menganalisis secara retrospektif faktor-faktor risiko yang memungkinkan terjadinya ARDS dan kematian di antara 201 pasien dengan pneumonia COVID-19 di Wuhan, China. Peningkatan risiko ARDS selama perjalanan penyakit secara bermakna dikaitkan dengan peningkatan neutrofil ( $p < 0,001$ ) dan penurunan limfosit ( $p < 0,001$ ). Peningkatan neutrofil ( $p = 0,03$ ) dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian.(29)

Limfosit ditemukan dalam darah dan kelenjar getah bening, selain itu limfosit juga dapat ditemukan di organ limfoid seperti timus, kelenjar getah bening, limpa, dan usus buntu (pada manusia). Sel *Natural Killer* (NK), sel T dan sel B adalah berbagai bentuk limfosit. Masing-masing sel ini memainkan peran mendasar dalam fungsi sistem kekebalan tubuh. Sel-sel ini mempengaruhi respon sistem imun terhadap zat asing seperti invasi mikroorganisme, sel tumor, serta jaringan mengikuti transplantasi organ.(30) Aktivasi sel T terjadi melalui ikatan yang secara simultan terjadi antara reseptor sel T dan molekul co-stimulator (CD28) pada sel T oleh *Major Histocompatibility Complex* (MHC

II) peptida dan molekul co-stimulator pada *Antigen Presenting Cells* (APC). Sel B (atau limfosit B) berfungsi dalam respon imun humoral melalui produksi antibodi. Sel B juga mengenali antigen dan mengeluarkan sitokin. Sel NK memberikan respon cepat terhadap sel yang terinfeksi virus dan pembentukan tumor. Sel NK juga menunjukkan kemampuan untuk mengenali sel-sel yang tertekan tanpa adanya antibodi dan MHC sehingga memberikan reaksi imun yang jauh lebih cepat.(30)

CRP 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. 2020 baru-baru ini melaporkan bahwa peningkatan CRP dapat digunakan sebagai indikator perkembangan penyakit pada pasien dengan COVID-19.(31)

Albumin adalah protein serum yang disintesa di hepar. Ia mengisi 50% protein dalam darah dan menentukan 75% tekanan onkotik koloid. Albumin juga sangat penting untuk transportasi berbagai molekul, termasuk bilirubin, asam lemak bebas, obat-obatan, dan hormon. Kadar albumin juga telah digunakan dalam memonitor status nutrisi pada pasien yang sakit baik akut maupun kronis. 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.(31)

## **2.4 Marker Penelitian**

Berikut beberapa marker inflamasi dan status nutrisi yang dapat menilai perbaikan maupun perburukan dari pasien covid-19:

### **2.4.1 CRP**

Kadar CRP meningkat secara dramatis sebagai respons terhadap trauma, infeksi, dan inflamasi. CRP terutama digolongkan sebagai penanda inflamasi akut, tetapi penelitian mulai menunjukkan peran penting yang dimainkan CRP dalam peradangan. CRP adalah mediator hilir utama dari respon fase akut setelah kejadian inflamasi dan terutama disintesis oleh biosintesis hati dependen IL-6.(32) Kadar CRP berkorelasi dengan tingkat inflamasi, dan tingkat konsentrasinya tidak dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, dan kondisi fisik. Kadar CRP dapat mengaktifkan komplemen dan meningkatkan fagositosis, sehingga membersihkan mikroorganisme patogen yang menyerang tubuh. Kadar CRP dapat digunakan untuk diagnosis dini pneumonia, dan pasien dengan pneumonia berat memiliki tingkat CRP yang tinggi. Ini adalah indeks penting untuk diagnosis dan penilaian terhadap tingkat keparahan penyakit paru yang infeksius.

Studi restrospektif yang dilakukan oleh Wang et al, 2020 menunjukkan kadar CRP dan diameter terbesar dari lesi paru meningkat seiring dengan perkembangan penyakit. Kadar CRP berkorelasi positif dengan lesi paru dan tingkat keparahan penyakit. Hal ini menunjukkan bahwa pada tahap awal

COVID-19, level CRP dapat mencerminkan lesi paru dan tingkat keparahan penyakit.(33)

#### 2.4.2 TLC

TLC adalah salah satu komponen dari tes hitung darah lengkap rutin terkait dengan malnutrisi. Jumlah limfosit total (TLC)  $<1.200 \text{ sel/mm}^3$  terkait dengan malnutrisi dan TLC  $<900 \text{ sel/mm}^3$  terkait dengan malnutrisi berat. Pada starvasi akut atau kronis, limfosit T akan berkurang dimana jumlahnya akan meningkat dengan realimentasi. Jumlah limfosit dapat digunakan sebagai parameter nutrisi dan sebagai prediktor prognosis.(8) Jumlah total limfosit dihitung melalui leucogram menggunakan persentase limfosit dan nilai limfosit (ml). Titik batas yang digunakan untuk klasifikasi status nutrisi berdasarkan imunitas menurut TLC adalah: (34)

- 2000 sel /  $\text{m}^3$  (normal),
- 1.200 hingga 2.000 sel /  $\text{m}^3$  (Depleksi ringan),
- 800 hingga 1.199 sel /  $\text{m}^3$  (Depleksi sedang), dan
- $<800 \text{ sel / m}^3$  (Depleksi berat)

#### 1.4.3 PNI

PNI atau disebut juga *Predictive Nutritional Index* adalah suatu nilai yang digunakan sebagai alat untuk mengetahui risiko atau prediktor perjalanan klinis berdasarkan penilaian status gizi. PNI biasa digunakan pada pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit. PNI dihitung dengan cara  $10 \times \text{albumin (g/dl)} + 0,005 \times \text{Total limfosit (per } \text{mm}^3)$  pada darah tepi. Dengan intepretasi nilai PNI:

- Normal :  $\geq 50$
- Malnutrisi ringan :  $< 50$
- Malnutrisi sedang-berat :  $< 45$
- Malnutrisi berat :  $< 40$

Sel limfosit adalah salah satu dari sistem imunitas tubuh dan dikategorikan sebagai sistem imun spesifik. Total leukosit normal adalah  $4000/\text{mm}^3$ - $11000/\text{mm}^3$ , sedangkan total limfosit dalam keadaan normal 22%-40% dari total leukosit darah. Perhitungan PNI juga tergantung pada jumlah konsentrasi serum albumin pada pasien. Kadar serum albumin berkurang pada malnutrisi, penyakit hati, kanker dan penyakit inflamasi.(10)