

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN NILAI SERUM FERRITIN DAN INTERVENSI NUTRISI
TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN *CORONA VIRUS DISEASE*
(COVID) 19**



MARYAM

C175171002

**DEPARTEMEN ILMU GIZI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**HUBUNGAN NILAI SERUM FERRITIN DAN INTERVENSI NUTRISI
TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN *CORONA VIRUS DISEASE*
(COVID) 19**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

Maryam

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

HUBUNGAN NILAI SERUM FERRITIN DAN INTERVENSI NUTRISI TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN *CORONA VIRUS DISEASE* (COVID) 19

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Maryam
Nomor Pokok: C175171002

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 03 November 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, Sp. PD-KGH Sp. GK
NIP. 196805301996032001



Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc. Sp. GK (K)
NIP. 196005041986012002

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. dr. Nurpudij 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 : Maryam
Nomor Induk Mahasiswa : C175171002
Jenjang Pendidikan : Spesialis-1
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa karya akhir yang berjudul “ Hubungan Nilai Serum Ferritin Dan Intervensi Nutrisi Terhadap Luaran Klinis Pasien *Corona Virus Disease* (Covid) 19” 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 karya orang lain, atau dikutip tanpa menyebut sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,


Maryam

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. 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
2. 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
3. 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.
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. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P (K) sebagai penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
6. 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
7. Suami kami, Hardiman dan anak-anak kami, M H Akram H dan M Daffa IH serta kedua orang tua kami (Alm) tercinta, atas limpahan kasih sayang,

kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa Pendidikan.

8. Rekan penelitian dr. Gienna Tiara Werdhyanti, atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian beserta teman seangkatan Juli 2017, terutama dr Salmawaty dan dr Dian Wahyuni atas kebersamaan, dukungan, bantuannya selama Pendidikan.
9. Semua rekan-rekan residen Ilmu 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,

Maryam

DAFTAR ISI

Halaman

LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
BAB I.....	20
PENDAHULUAN	20
1.1 Latar Belakang Masalah	20
1.2 Rumusan Masalah.....	23
1.3 Tujuan Penelitian	23
1.3.1 Tujuan Umum	23
1.3.2 Tujuan Khusus	23
1.4 Hipotesis Penelitian	24
1.5 Manfaat Penelitian	24
BAB II	25
TINJAUAN PUSTAKA	25
2.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID 19).....	25
2.1.1 Defenisi.....	25
2.1.2 Epidemiologi.....	28
2.1.3 Transmisi dan Gejala Klinis.....	29
2.1.4 Patofisiologi	30
2.1.5 Faktor Risiko.....	32
2.1.6 Klassifikasi.....	32
2.1.7 Diagnosis	34
2.1.8 Evaluasi Akhir Status Klinis Covid 19	34

2.2	Intervensi Nutrisi	36
2.3	Ferritin	43
2.3.1	Defenisi.....	43
2.3.2	Metabolisme Besi	44
2.3.3	Ferritin sebagai marker inflamasi	46
2.3.	Hubungan nilai serum Ferritin dan Intervensi Nutrisi terhadap Luaran Klinis Pasien Covid 19.....	50
BAB III		52
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		52
3.1	Kerangka Teori	52
3.2.	Kerangka Konsep.....	53
BAB IV		54
METODE PENELITIAN		54
4.1	Desain Penelitian	54
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	54
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	54
4.4	Kriteria Sampel.....	55
4.5	Izin Penelitian dan Ethical Clearance	55
4.6	Identifikasi dan klasifikasi Variabel	55
4.7	Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif	56
4.8	Tehnik dan Prosedur Pengumpulan Data.....	59
4.9	Pengolahan dan Analisis Data	59
4.10	Alur Penelitian	60
BAB V		61
HASIL PENELITIAN		61
0.1	Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	61
0.2	Karakteristik Subyek Penelitian.....	62
0.3	Hubungan ferritin dan CRP sebagai penanda inflamasi	70
0.4	Hubungan intervensi nutrisi terhadap perubahan nilai serum ferritin.....	70
0.5	Hubungan antara nilai serum ferritin, intervensi nutrisi dan luaran klinis.....	72
BAB VI PEMBAHASAN		106
6.1	Gambaran pasien COVID-19.....	106

6.2	Ferritin dan CRP sebagai Penanda Inflamasi Pada Covid 19	111
6.3	Hubungan intervensi nutrisi terhadap perubahan nilai serum ferritin.....	112
6.4	Hubungan antara nilai ferritin dan intervensi nutrisi terhadap luaran klinis..	113
6.5	Kekuatan dan keterbatasan Penelitian	119
BAB VII.....		120
PENUTUP		120
7.1	Kesimpulan	120
7.2	Saran	120
DAFTAR PUSTAKA		ix

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 partikel coronavirus(Li et al., 2020).....	25
Gambar 2 Gangguan sistemik dan respirasi akibat covid 19.....	30
Gambar 3 Patofisiologi infeksi Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).....	32
Gambar 4 Manajemen nutrisi pada individu yang berisiko COVID-19 berat, pada subjek yang menderita COVID-19, dan pada pasien ICU COVID-19 yang membutuhkan ventilator	37
Gambar 5 Metabolisme Besi di dalam Sel.....	45
Gambar 6 Faktor yang mempengaruhi ekspresi ferritin	46
Gambar 7 Hiperferritinemia pada Covid 19	49
Gambar 8 Kerangka Teori	52
Gambar 9 Kerangka konsep.....	53
Gambar 10 Alur Pengambilan sampel penelitian	61
Gambar 11 Hubungan ferritin dan CRP sebagai petanda Inflamasi	70

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Klasifikasi COVID 19(KEMENKES, 2020)	33
Tabel 2 Nilai normal Besi	44
Tabel 3 Karakteristik sampel berdasarkan usia dan jenis kelamin	62
Tabel 4 Karakteristik sampel berdasarkan Status Gizi	62
Tabel 5 Karakteristik sampel berdasarkan nilai Ferritin Awal dan derajat berat penyakit	62
Tabel 6 Karakteristik Sampel berdasarkan Luaran Klinis	63
Tabel 7 Karakteristik sampel berdasarkan penyakit komorbid.....	63
Tabel 8 Karakteristik Sampel berdasarkan Intervensi nutrisi selama perawatan.....	64
Tabel 9 Karakteristik Sampel kategori usia berdasarkan nilai ferritin awal dan Ferritin Akhir	65
Tabel 10 Karakteristik Sampel kategori Jenis Kelamin berdasarkan nilai ferritin awal dan Ferritin Akhir	65
Tabel 11 Karakteristik sampel berdasar jenis kelamin dibandingkan dengan nilai ferritin awal dan derajat penyakit	66
Tabel 12 Karakteristik Sampel kategori Status Gizi (SGA) berdasarkan nilai ferritin awal dan Ferritin Akhir	66
Tabel 13 Karakteristik Sampel Luaran Klinis berdasarkan nilai ferritin awal dan Ferritin Akhir	67
Tabel 14 karakteristik sampel kategori berat penyakit berdasarkan perbandingan ferritin awal dan ferritin akhir.....	68
Tabel 15 karakteristik sampel kategori Intervensi Nutrisi berdasarkan perbandingan ferritin awal dan ferritin akhir.....	68
Tabel 16 Hubungan intervensi nutrisi terhadap perubahan nilai serum ferritin.....	70
Tabel 17 Hubungan Nilai Ferritin awal dan Intervensi Nutrisi (Energi) terhadap Luaran Klinis.....	72
Tabel 18 Komposisi Protein pada capaian energi dihubungkan dengan ferritin dan derajat penyakit.....	74
Tabel 19 Komposisi karbohidrat pada capaian energi dihubungkan dengan ferritin dan derajat penyakit.....	77

Tabel 20 Komposisi lemak pada capaian energi dihubungkan dengan ferritin awal dan derajat penyakit.....	79
Tabel 21 Hubungan Nilai Ferritin akhir dan Intervensi Nutrisi (Energi) terhadap Luaran Klinis.....	82
Tabel 22 Hubungan Nilai Ferritin awal dan Intervensi Nutrisi (Protein) terhadap Luaran Klinis.....	84
Tabel 23 Hubungan Nilai Ferritin akhir dan Intervensi Nutrisi (Protein) terhadap Luaran Klinis.....	86
Tabel 24 Hubungan Nilai Ferritin awal dan Intervensi Nutrisi (Karbohidrat) terhadap Luaran Klinis	88
Tabel 25 Hubungan Nilai Ferritin akhir dan Intervensi Nutrisi (Karbohidrat) terhadap Luaran Klinis	91
Tabel 26 Hubungan Nilai Ferritin awal dan Intervensi Nutrisi (lemak) terhadap Luaran Klinis.....	93
Tabel 27 Hubungan Nilai Ferritin akhir dan Intervensi Nutrisi (lemak) terhadap Luaran Klinis.....	95
Tabel 28 Hubungan Intervensi Nutrisi (Energi) terhadap Perubahan Nilai Ferritin dan Luaran klinis	97
Tabel 29 Hubungan Intervensi Nutrisi (Protein) terhadap Perubahan Nilai Ferritin dan Luaran Klinis	99
Tabel 31 Hubungan Intervensi Nutrisi (Lemak) terhadap Perubahan Nilai Ferritin dan Luaran Klinis	103

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2 : Angiotensin converting enzyme 2
ARDS : acute respiratory distress syndrome
ATP : Adenosin Trifosfat
ADE : antibody-dependent enhancement
APC : Antigen Presenting cell
APD : Alat pelindung diri
Ang : Angiotensin
ARDS : *acute respiratory distress syndrome*
ATR : Angiotensin receptor
COVID-19 : Coronavirus 2019
CRP : C reactive Protein
CT : Computed Tomography
CRS : cytokine release syndrome
DC : Dendritic Cell
DAMPs : Danger associated molecular patterns
GALT : Gut-associated lymphoid tissue
IL : Interleukin
INF : Interferon
KET : Kebutuhan energi total
MIP : macrophage inflammatory protein
MCP : Monocyte chemoattractant Protein
MHC : Major Histocompatibility Complex
MSCs : Mesenchymal stromal/stem cells
NAAT : *Nucleic Acid Amplification Test*
PPRs : Pattern recognition receptors
PAMPs : Patogen associated molecular patterns
PCR : Polymerase Chain Reaction
RCT : Randomized Controlled Trial
RNA : Ribonucleic Acid

ROS : Reaktive Oksigen Species

RNS : reaktive nitrogen spesies

RSS : reaktive sulfur spesies

RDA : Recommended Dietary Allowance

RAS : Renin–angiotensin system

SGA : Subjective Global Assesment

Sirt 1 : Sirtuin 1

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

TMPRSS2 : transmembrane serine protease 2

TNF : Tumor necrosis factor

TIBC :Total iron binding capacity

WHO : The World Health Organization

ABSTRACT

Introduction: Immune homeostasis is regulated by optimal nutrition. Changes in eating patterns and lifestyle habits due to social distancing, contribute to nutritional status that affects immune system function. The effect of nutrients and bioactive molecules contained in it can help the immune system to reduce inflammation caused by viruses. Corona Virus Disease (COVID) 19 is a viral infectious disease that causes hyperinflammation characterized by an increase in inflammatory markers including ferritin and C-Reactive Protein (CRP). Ferritin is a form of body iron stores, which in inflammatory conditions can be increased because it is also an acute phase reactant. To determine ferritin as a marker of inflammation, it is necessary to examine other inflammatory markers including CRP. Covid 19 patients, with this hyperinflammatory state, are at high risk of malnutrition which can worsen clinical outcome. Therefore, early detection and provision of adequate nutritional intervention is very important to prevent the disease from getting worse.

Objective: To determine the relationship between serum ferritin values and nutritional interventions on the clinical outcome of COVID-19 patients

Method: Clinical data of 242 COVID-19 patients aged >18 years were collected retrospectively from medical records. The nutritional intervention was provided based on the Practical Guide to the Management of COVID-19 Nutrition. Two laboratory tests of ferritin and CRP during treatment were used, together with the nutritional intervention administered and then correlated with the clinical outcomes of Covid 19 patients.

Results: Data were analyzed from 242 patients, dominated by men 59.1%, the highest age range was 46-56 years with 46.2%, the most experienced moderate malnutrition (90.5%), the Ferritin ≥ 300 $\mu\text{g/dl}$ as much as 59.1%. There is a significant relationship between serum ferritin and nutritional interventions on clinical outcomes in energy nutrition interventions > 75-100% can affect length of stay and energy nutrition interventions < 50% affect mortality, protein nutrition interventions < 15% and 15-25% can affect mortality, on carbohydrate nutrition interventions in all categories affect mortality and on carbohydrate nutrition

interventions > 60% only in late ferritin can affect length of stay, and fat nutrition interventions < 25% and > 30% affect mortality (p value < 0.05).

Conclusion: Serum ferritin and nutritional interventions have a significant relationship with the clinical outcome of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Ferritin, nutritional intervention, clinical outcome

ABSTRAK

Pengantar: Homeostasis imun diatur oleh nutrisi yang optimal. Perubahan pola makan dan kebiasaan gaya hidup akibat adanya social distancing, berkontribusi pada status gizi yang mempengaruhi fungsi sistem imun. Pengaruh nutrisi dan molekul bioaktif yang terkandung di dalamnya dapat membantu system immunitas untuk mengurangi inflamasi yang disebabkan virus. COVID-19 merupakan penyakit infeksi virus yang menyebabkan hiperinflamasi yang ditandai dengan peningkatan petanda inflamasi diantaranya ferritin dan C-Reactive Protein (CRP). Ferritin adalah bentuk cadangan besi tubuh, yang pada keadaan inflamasi dapat meningkat karena juga merupakan reaktan fase akut. Untuk mengetahui ferritin sebagai petanda inflamasi, membutuhkan pemeriksaan marker inflamasi lain diantaranya CRP. Pasien Covid 19, dengan keadaan hiperinflamasi ini, berisiko tinggi mengalami malnutrisi yang dapat memperburuk luaran klinis. Oleh karenanya deteksi dini dan pemberian intervensi nutrisi yang memadai sangat penting untuk mencegah perburukan penyakit. Tujuan: Mengetahui hubungan nilai serum ferritin dan intervensi nutrisi terhadap luaran klinis pasien Covid 19

Metode: Data klinis 242 pasien COVID-19 berusia >18 tahun dikumpulkan secara retrospektif dari rekam medis. Intervensi nutrisi yang diberikan berdasarkan Panduan Praktis Penatalaksanaan Nutrisi COVID 19. Dua pemeriksaan laboratorium ferritin dan CRP selama perawatan digunakan, bersama dengan intervensi nutrisi yang diberikan kemudian dihubungkan dengan luaran klinis pasien Covid 19.

Hasil: Data yang dianalisis dari 242 pasien, didominasi oleh laki-laki 59.1%, rentang usia tertinggi adalah 46-56 tahun dengan 46.2%, terbanyak mengalami malnutrisi sedang (90.5%), nilai Ferritin $\geq 300 \mu\text{g}$ sebanyak 59.1%. Terdapat hubungan yang signifikan antara serum ferritin dan intervensi nutrisi terhadap luaran klinis pada intervensi nutrisi energi $> 75-100\%$ dapat mempengaruhi lama rawat dan pada intervensi nutrisi energi $< 50\%$ mempengaruhi mortalitas, pada intervensi nutrisi protein $< 15\%$ dan $15-25\%$ dapat mempengaruhi mortalitas, pada

intervensi nutrisi karbohidrat disemua kategori mempengaruhi mortalitas dan pada intervensi nutrisi karbohidrat > 60% hanya pada ferritin akhir dapat mempengaruhi lama rawat , dan intervensi nutrisi lemak < 25 % dan >30% mempengaruhi mortalitas ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Serum ferritin dan intervensi nutrisi memiliki hubungan yang signifikan dengan luaran klinis pasien covid 19.

Kata kunci: COVID-19, Ferritin, intervensi nutrisi, luaran klinis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh betacoronavirus, sebuah genom virus RNA, yang dikenal dengan *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Muncul pertama kali di Wuhan, Cina pada Desember 2019. Karena penyebarannya yang cepat, *The World Health Organization (WHO)* mengklasifikasi penyakit ini sebagai pandemi. Pada Maret 2020 dilaporkan jumlah kasus terkonfirmasi sebanyak 125.448 orang di seluruh dunia, dengan angka kematian sekitar 3,7%. Pada 13 Februari 2021 tercatat 107.838.255 kasus terkonfirmasi di seluruh dunia dengan angka kematian 2.373.398. Sementara di Indonesia angka kasus terkonfirmasi per 13 Februari 2021 sebesar 1.201.859 dengan angka kematian 32.656. Manifestasi klinis SARS-CoV-2 dapat asimtomatik, moderate sampai berat berupa batuk, demam, dan sesak napas. Pada kasus yang lebih berat, dapat terjadi sindrom gangguan pernapasan akut, komplikasi jantung akut, sindrom disfungsi beberapa organ, syok septik dan kematian. (FAO and World Health Organization, 1998; Iddir *et al.*, 2020; Merad and Martin, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020; Yuki, 2020; *KOMITE PENANGGULANGAN COVID-19 DAN PEMULIHAN EKONOMI NASIONAL*, 2021)

Keparahan Covid 19 dan kematian akibat Covid 19 berhubungan dengan keadaan hiperinflamasi yang berkaitan dengan viral load dan gangguan pada interferon, yang disebabkan oleh badai sitokin, yang merangsang sistem imun, sehingga terjadi pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan oleh makrofag terutama interleukin (IL) 6 dan IL-10 serta tumor necrosis factor (TNF- α). (Ahmed *et al.*, 2021)

Nutrisi berperan penting dalam kehidupan dan pengobatan penyakit. Penyakit akut dan kronis pada sistem organ mempengaruhi asupan makanan dan metabolisme akibat adanya peningkatan katabolisme sehingga dapat

menimbulkan malnutrisi. Adanya malnutrisi bersama gangguan fungsi imun menunjukkan adanya hubungan antara nutrisi dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Status nutrisi yang optimal berperan penting memodulasi proses inflamasi dan stres oksidatif untuk memelihara sistem imun tetap optimal. Pada Covid 19, dapat terjadi mual, muntah, diare sehingga mempengaruhi asupan dan absorpsi nutrisi. Mempertahankan status nutrisi yang optimal dan pencegahan serta terapi malnutrisi pada pasien Covid 19 sangat berperan dalam mengurangi komplikasi dan memperbaiki luaran klinis. (Cederholm *et al.*, 2017; Gomes *et al.*, 2017; Barazzoni, 2020)

Homeostasis imun diatur dengan baik oleh nutrisi yang seimbang. Perubahan pola makan dan kebiasaan gaya hidup akibat adanya social distancing, berkontribusi pada status gizi yang mempengaruhi fungsi sistem imun. Sebuah review tentang status nutrisi yang optimal dapat mendukung fungsi sistem imun yang berperan proteksi terhadap infeksi virus melaporkan bahwa nutrisi yang cukup adalah kunci dalam pertahanan terhadap infeksi virus. (Calder, 2020; Mentella, 2021)

Besi adalah trace elemen penting yang berperan dalam transfer oksigen sistemik. Besi sangat penting bagi tubuh karena perannya pada sejumlah proses fisiologis, reaksi enzimatik dan nonenzimatik. Jumlah besi diatur dengan ketat, karena dapat menjadi besi bebas yang dapat membentuk radikal bebas melalui reaksi Fenton dan Haber Weiss, serta kerusakan sel dan organ. Virus juga membutuhkan besi untuk proses metabolisme dan replikasinya, serta mampu mempengaruhi protein yang terlibat dalam homeostasis besi (hepcidine). Ferritin merupakan protein sitosol jaringan, bentuk besi simpanan tubuh, sehingga dipergunakan sebagai indikator status besi. Serum ferritin juga merupakan reaktan fase akut positif, dapat meningkat secara signifikan, akibat respons terhadap inflamasi. Peningkatan kadar ferritin pada keadaan inflamasi ini tidak berhubungan dengan besaran simpanan besi tubuh, oleh karenanya membutuhkan konfirmasi pemeriksaan penanda inflamasi lain, diantaranya C-Reactive Protein (CRP). Peningkatan konsentrasi serum ferritin berhubungan

dengan COVID 19, terutama yang derajat berat. (Gropper, Smith and Carr, 2018; Čepelak, Dodig and Vučenić, 2020; Lin *et al.*, 2020; Ahmed *et al.*, 2021)

Pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien COVID-19 adalah Darah Lengkap, pemeriksaan kaskade koagulasi dan fibrinolisis (PT, aPTT, and D-dimers), dan parameter inflamasi (ESR, CRP, ferritin, dan prokalsitonin). Penelitian Retrospektif oleh Li *et al.* (2020) tentang analisis laboratorium pada pasien Covid 19, menemukan adanya peningkatan nilai feritin di atas normal pada 49 dari 54 (90,7%) pasien COVID-19 disertai peningkatan CRP, dimana penurunan ferritin akan terjadi jika CRP menurun, tetapi masih tetap melebihi normal setidaknya dalam 5 hari setelah nilai CRP kembali normal. (Pourbagheri-sigaroodi *et al.*, 2020)

Review oleh Siaroodi *et al.* (2020) tentang hubungan hasil laboratorium dalam diagnosis dan prognosis Covid 19 menemukan bahwa aktivasi makrofag sejalan dengan peningkatan nilai feritin selama inflamasi akut, sehingga pengukuran nilai feritin dapat memberikan nilai diagnostik pada COVID- 19. Analisis biokimia marker inflamasi plasma dan reaktan fase akut positif, ferritin, dapat memprediksi perkembangan Covid 19. (Lin *et al.*, 2020; Ahmed *et al.*, 2021)

Sebuah review tentang peran besi pada patogenesis Covid 19 menyimpulkan bahwa peningkatan kadar ferritin intrasel merupakan respon terhadap inflamasi yang berat pada COVID-19. (Edeas, Saleh and Peyssonnaud, 2020). Sebuah meta analisis dan sistematik review dan beberapa review lainnya menyimpulkan bahwa perubahan kadar ferritin secara signifikan mempengaruhi respon imun sehingga meningkatkan resiko terhadap penyakit infeksi dan inflamasi seperti Covid 19. (Gómez-Pastoraa *et al.*, 2020; Iddir *et al.*, 2020; Jothimani *et al.*, 2020; Skalny *et al.*, 2020; Taneri *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020)

Mekanisme bagaimana hubungan intervensi nutrisi terhadap perubahan nilai serum ferritin dan luaran klinis pasien Covid 19 belum diketahui dengan pasti, namun dikaitkan dengan kondisi keadaan proinflamasi dan stress oksidatif. Oleh karena belum ada data mengenai hal tersebut pada pasien Covid

19 di Makassar, maka kami akan melakukan penelitian untuk menganalisis hubungan antara nilai serum ferritin dan intervensi nutrisi terhadap luaran klinis pasien Covid 19.

1.2 Rumusan Masalah

Dalam menjalankan penelitian, perlu perumusan masalah yang tepat. Adapun rumusan masalah pada penelitian ini harus menjawab pertanyaan berikut : “Apakah ada hubungan antara nilai serum ferritin dan intervensi nutrisi terhadap luaran klinis pasien Covid 19 yang di rawat inap di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara nilai serum ferritin dan intervensi nutrisi terhadap luaran klinis pasien Covid 19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai serum ferritine pasien Covid 19 yang di rawat inap di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar saat admisi.
2. Menentukan nilai serum ferritine pasien Covid 19 yang di rawat inap di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar setelah dilakukan intervensi nutrisi
3. Menentukan pengaruh intervensi nutrisi terhadap nilai serum ferritin dan luaran klinis pasien Covid 19 yang di rawat inap di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar
4. Menentukan hubungan antara nilai serum ferritin terhadap prognosis pasien Covid 19 yang di rawat inap di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian yang dilakukan adalah:

Ada hubungan antara nilai serum ferritin dan intervensi gizi terhadap luaran klinis pasien Covid 19.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat-manfaat sebagai berikut:

1. Perkembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan nilai ferritin dan intervensi nutrisi dengan luaran klinis pasien Covid 19 yang di rawat inap di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2. Kepentingan praktisi dan masyarakat

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi kepada praktisi sebagai salah satu pertimbangan dalam mengelola dan menentukan prognostik pasien Covid 19.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang akurat dalam upaya penelitian lebih lanjut.

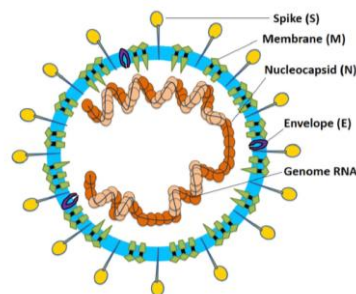
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID 19)

2.1.1 Defenisi

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah sebuah novel betacoronavirus yang muncul pada Desember 2019 di Wuhan, Cina, merupakan penyebab coronavirus disease 2019 (COVID-19). Merupakan genom virus RNA berantai tunggal bersifat positif, berselubung, tidak bersegmen, dengan ukuran sekitar 26 - 32 kilobase. Memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA genomik dan protein nukleokapsid (N) terfosforilasi, yang terdapat di dalam lapisan ganda fosfolipid dan ditutupi oleh glikoprotein spike (S), protein membran (M) (transmembran glikoprotein tipe III) dan protein selubung (E) yang terletak di antara protein S dalam selubung virus (Gambar 1). Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit di Cina melaporkan bahwa dari 44.500 penderita yang terkonfirmasi terinfeksi, sekitar 80% mengalami gejala ringan (dengan atau tanpa pneumonia ringan), 14% mengalami gejala berat (ditandai dengan dyspnoea, hipoksia dan kerusakan paru berdasarkan hasil pemeriksaan pencitraan) dan 5% mengalami penyakit kritis (ditandai dengan gagal napas, syok sistemik atau kegagalan multi-organ). (Li *et al.*, 2020; Merad and Martin, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020)



Gambar 1 partikel coronavirus(Li et al., 2020)

Faktor-faktor yang memperberat infeksi SARS-CoV-2 belum diketahui pasti, tetapi berkaitan dengan viral load dan gangguan pada interferon. Respon inflamasi berlebihan yang terjadi ditandai dengan peningkatan sitokin, limfopenia berat dan infiltrasi sel mononuklear pada paru-paru, jantung, limpa, kelenjar getah bening dan ginjal yang berhubungan dengan keparahan penyakit dan kematian pada pasien COVID-19.(Wiersinga *et al.*, 2020)

Defenisi operasional kasus COVID-19 adalah : (Burhan, 2020)

1. Kasus Suspek

Memiliki salah satu dari kriteria berikut:

- a. Memiliki salah satu kriteria klinis dan salah satu kriteria epidemiologis:

Kriteria Klinis :

- Demam akut ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)/riwayat demam dan batuk; atau
- Terdapat 3 atau lebih gejala/tanda akut berikut: demam / riwayat demam, batuk, kelelahan (fatigue), sakit kepala, myalgia, nyeri tenggorokan, coryza/ pilek/ hidung tersumbat, sesak nafas, anoreksia/ mual/ muntah, diare, penurunan kesadaran

DAN

Kriteria Epidemiologis:

- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki Riwayat tinggal atau bekerja di tempat berisiko tinggi penularan; atau
- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat tinggal atau bepergian di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal; atau
- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan, baik melakukan pelayanan medis, dan non-medis, serta petugas yang melaksanakan kegiatan investigasi, pemantauan kasus dan kontak; atau

- b. Seseorang dengan ISPA berat
- c. Seseorang yang asimtomatik yang tidak memenuhi kriteria epidemiologis dengan hasil rapid antigen SARS-CoV-2 positif

2. Kasus *Probable*

Memiliki salah satu dari kriteria berikut :

- a. Seseorang yang memenuhi kriteria klinis dan memiliki Riwayat kontak erat dengan kasus probable, atau terkonfirmasi, atau berkaitan dengan cluster COVID-19
- b. Kasus suspek dengan gambaran radiologis sugestif kearah COVID-19
- c. Seseorang dengan gejala akut anosmia atau ageusia dengan tidak ada penyebab lain yang dapat diidentifikasi
- d. Orang dewasa yang meninggal dengan distress pernapasan dan memiliki Riwayat kontak erat dengan kasus probable atau terkonfirmasi, atau berkaitan dengan cluster COVID-19

3. Kasus Konfirmasi

Dinyatakan positif terinfeksi COVID-19 dengan kriteria sebagai berikut :

- a. Seseorang dengan hasil RT-PCR positif
- b. Seseorang dengan hasil rapid antigen SARS-CoV-2 positif dan memenuhi kriteria definisi kasus probable atau kasus suspek (kriteria a atau b)
- c. Seseorang tanpa gejala dengan hasil rapid antigen SARS-Cov-2 positif dan memiliki Riwayat kontak erat dengan kasus probable atau terkonfirmasi.

Kasus konfirmasi dibagi mejadi 2:

- Kasus konfirmasi dengan gejala (simtomatik)
- Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik)

4. Kontak Erat

Memiliki Riwayat kontak dengan kasus probable atau konfirmasi COVID-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:

- a. Kontak tatap muka/ berdekatan dengan kasus probable atau kasus konfirmasi dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih
- b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus probable atau konfirmasi
- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus probable atau konfirmasi tanpa menggunakan alat pelindung diri (APD) yang sesuai standar.
- d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko local yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat.

Untuk menentukan seseorang terjangkit COVID-19 dibutuhkan pemeriksaan PCR swab, hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa sebagian kasus dapat menunjukkan hasil positif persisten walaupun sudah tidak ada gejala. Penelitian di Korea menunjukkan bahwa walaupun tidak ditemukan virus yang dapat bereplikasi 3 minggu setelah onset gejala pertama, SARS-CoV-2 RNA masih terdeteksi di specimen pemeriksaan RT-PCR hingga 12 minggu. Bagi penyintas COVID-19 penelitian terbaru juga menunjukkan ada kemungkinan untuk proses reinfeksi karena antibodi COVID-19 dalam tubuh diperkirakan akan menghilang dalam 3 sampai dengan 12 bulan.(Burhan, 2020)

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan laporan WHO pada maret 2020, diketahui bahwa jumlah kasus terkonfirmasi Covid 19 adalah sebanyak 125.448 orang di seluruh dunia, dengan angka kematian sekitar 3,7%. Pada 13 Februari 2021 tercatat 107.838.255 kasus terkonfirmasi di seluruh dunia dengan angka kematian 2.373.398. Sementara di Indonesia angka kasus terkonfirmasi per 13 Februari 2021 sebesar 1.201.859 dengan angka kematian 32.656. Penyebaran kasus COVID-19 tertinggi di DKI Jakarta, diikuti dengan Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Sulawesi Selatan berada pada peringkat 5.(Mehta *et al.*, 2020; KOMITE

PENANGGULANGAN COVID-19 DAN PEMULIHAN EKONOMI NASIONAL, 2021; World Health Organization (WHO), 2021)

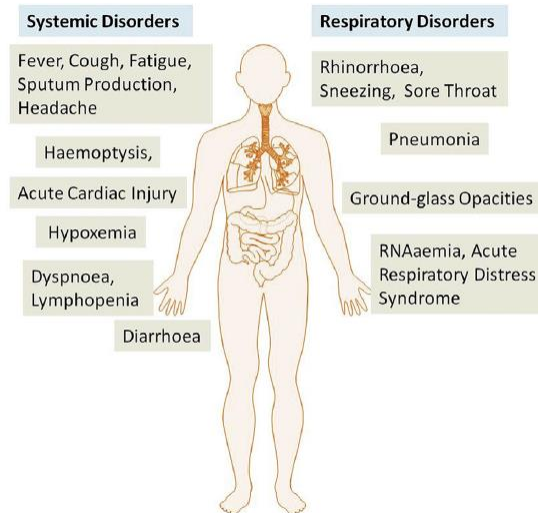
2.1.3 Transmisi dan Gejala Klinis

Seperti virus corona lainnya, SARS-CoV-2 ditularkan terutama melalui droplet pernapasan; dapat melalui fekal-oral, tetapi belum terbukti; dan cairan tubuh serta permukaan benda yang terkontaminasi virus. Ibu hamil memiliki resiko rendah mengalami infeksi COVID-19, melalui transmisi vertikal pada trimester ketiga kehamilan. (Rothan and Byrareddy, 2020; Tay *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020)

Saat terinfeksi, masa inkubasinya adalah sekitar 4-5 hari sebelum timbulnya gejala. 97,5% pasien mulai bergejala pada hari ke 11,5 setelah infeksi. Setelah 5–6 hari timbulnya gejala, viral load SARS-CoV-2 mencapai puncaknya. Periode dari mulai munculnya gejala hingga menimbulkan kematian berkisar antara 6 sampai 41 hari (paling sering 14 hari), bergantung pada usia dan status imun. Dan dapat menimbulkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) pada hari 8-9 setelah onset gejala (Rothan and Byrareddy, 2020; Tay *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020)

Gejala infeksi COVID-19 bervariasi, diantaranya demam (83-99%), batuk (59-82%), fatigue (44-70%), anoreksia (40-84%), sesak napas (31-40%), dan mialgia (11–35%). Gejala non-spesifik lainnya adalah sakit tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, diare, mual dan muntah. Adanya kehilangan bau (anosmia) atau rasa (ageusia) juga telah dilaporkan. Pada saat masuk rumah sakit, pasien COVID-19 biasanya mengalami demam dan batuk kering; kadang-kadang disertai kesulitan bernapas, nyeri otot dan/atau sendi, sakit kepala/pusing, diare, mual, batuk berdarah dan limfopenia. Gejala COVID-19 yang berat ditandai dengan gejala ARDS, pada hari ke 8–9 setelah onset gejala. Gambaran klinis dengan CT scan thorax adalah pneumonia, *RNAemia*, ARDS, *acute cardiac injury*, dan gambaran *grand-glass opacities* pada

subpleural paru-paru yang menginduksi respon imun sistemik dan lokal. Pada beberapa kasus, pada pemeriksaan radiografi, ditemukan adanya infiltrasi pada lobus atas paru yang ditandai dengan gejala dispnea dan hipoksemia. (Gambar 2) (Rothan and Byrareddy, 2020; Tay *et al.*, 2020; WHO, 2020)



Gambar 2 Gangguan sistemik dan respirasi akibat covid 19 (Rothan and Byrareddy, 2020)

2.1.4 Patofisiologi

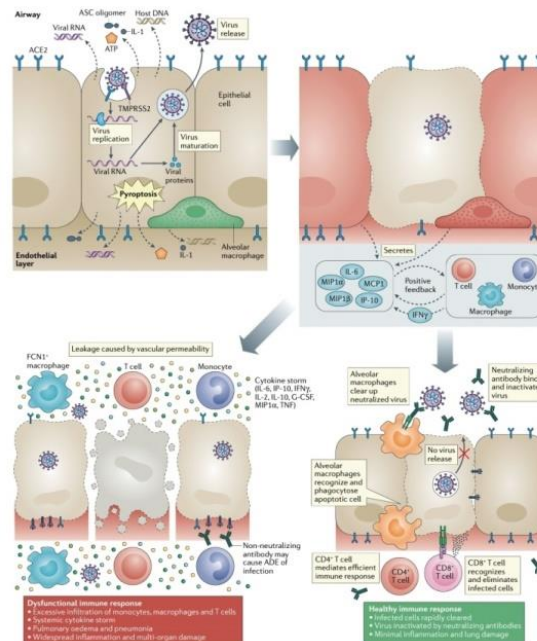
Tubuh memiliki organ yang berperan sebagai sistem imun, yang terintegrasi dengan semua sistem fisiologis, untuk melindungi tubuh dari infeksi, serangan eksternal dan internal lainnya. Terdapat dua jenis imunitas yaitu imunitas innate (respon cepat) dan imunitas adaptif (respon lambat). Kulit dan respon inflamasi merupakan mekanisme pertahanan pertama tubuh jika terjadi infeksi. Jika sistem imun tidak bekerja dengan baik, penyakit dapat terjadi, diantaranya COVID-19. (Maggini, 2018; Chowdhury *et al.*, 2020)

Adanya infeksi virus direspon oleh sistem imun tubuh yang dimediasi antibodi. Sel B dibantu oleh sel T berdiferensiasi di dalam sel plasma, untuk menghasilkan antibodi spesifik untuk antigen virus. Antibodi alami menetralkan dengan memblok masuknya virus ke sel

inang sehingga membatasi infeksi dan sebagai proteksi terhadap infeksi lanjutan dan mencegah infeksi berulang. Respons imun seluler pada sel yang terinfeksi, dimediasi oleh limfosit-T. Respons imun adaptif yang dimediasi oleh sel T helper dan sel T sitotoksik berperan penting dalam pembersihan sel yang terinfeksi virus. (Chowdhury *et al.*, 2020)

Pada COVID 19, SARS-CoV-2 menginfeksi sel yang memiliki reseptor permukaan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dan *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2), melalui struktur spike (S)nya, kemudian mengalami replikasi dan terlepas menimbulkan *pyroptosis* dan pelepasan molekul yang merusak ATP, asam nukleat dan oligomer ASC. Keadaan ini respon oleh sel epitel, sel endotel dan makrofag alveolar, dengan melepaskan sitokin dan kemokin proinflamasi (termasuk IL-6, IP-10, *macrophage inflammatory protein 1 α* (MIP1 α), MIP1 β , dan MCP1) untuk menarik monosit, makrofag, dan sel limfosit T ke tempat infeksi untuk memulai proses peradangan (yang diperberat dengan adanya IFN γ yang diproduksi oleh sel T). Untuk memperbaiki keadaan ini terdapat mekanisme loop umpan balik proinflamasi. Jika respon imun terganggu (sisi kiri), akan terjadi akumulasi sel-sel imun pada paru-paru, yang ditandai dengan adanya produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan (badai sitokin) yang dapat merusak infrastruktur paru-paru, yang pada tahap akhir, dapat menyebabkan edema paru pada ruang alveolar akibat terbentuknya membran hialin, yang memicu *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) fase awal. Badai sitokin ini akan bersirkulasi ke organ lain, menimbulkan kerusakan multi organ. Adanya *non-neutralizing antibodies* yang diproduksi oleh sel B dapat memperberat infeksi SARS-CoV-2 melalui *antibody-dependent enhancement* (ADE), yang semakin memperburuk kerusakan organ. Jika respon imun normal (sisi kanan), proses inflamasi menyebabkan sel limfosit T spesifik datang ke tempat infeksi untuk menghilangkan sel yang terinfeksi sebelum virus menyebar, antibodi menetralkan infeksi virus dengan memblokir infeksi

virus, dan makrofag alveolar menetralkan virus dengan mengapoptosis sel yang terinfeksi melalui proses fagositosis. Keseluruhan proses dapat membersihkan virus dan meminimalkan kerusakan paru-paru, sehingga mempercepat pemulihan. (Gambar 3)(Tay *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020)



Gambar 3 Patofisiologi infeksi Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)(Tay *et al.*, 2020)

2.1.5 Faktor Risiko

Faktor risiko terhadap covid 19 diantaranya adalah usia lebih dari 60 tahun (meningkat seiring bertambahnya usia); kebiasaan merokok; adanya penyakit komorbid seperti hipertensi, penyakit jantung, penyakit paru-paru kronis, penyakit serebrovaskular, diabetes dan kanker; dan keadaan dengan gangguan sistem imun dapat meningkatkan risiko kematian.(WHO, 2020)

2.1.6 Klasifikasi

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 diklasifikasi menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.(KEMENKES, 2020)

Tabel 1 Klasifikasi COVID 19(KEMENKES, 2020)

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimptomatik)	Tidak ada gejala klinis	Pasien tidak menunjukkan gejala apapun
Sakit ringan	Sakit ringan tanpa komplikasi	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan imunocompromised karena gejala dan tanda tidak khas.
Sakit Sedang	Pneumonia ringan	pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat.
Sakit Berat	Pneumonia berat / ISPA berat	Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO2) <90% pada udara kamar
Sakit Kritis	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	<p>Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul.</p> <p>Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatik jika tidak ditemukan faktor risiko</p> <p>KRITERIA ARDS PADA DEWASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARDS ringan: 200 mmHg <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}</math> (dengan PEEP atau continuous positive airway pressure (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS sedang: 100 mmHg <math>\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}</math> dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS berat: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) <p>Ketika PaO_2 tidak tersedia, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi)</p>

2.1.7 Diagnosis

Untuk mendiagnosis Covid 19, Kemenkes RI, berdasarkan WHO, merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk semua pasien yang terduga terinfeksi COVID-19 dengan metode deteksi molekuler/NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) seperti pemeriksaan RT-PCR. Gambaran radiologis yang sugestif ke arah COVID-19 diantaranya adalah X-Ray toraks berupa *hazy opacities* yang terdistribusi di bagian basal dan perifer paru; CT Scan toraks berupa opasitas *ground glass* multipel bilateral yang terdistribusi di bagian basal dan perifer paru dan USG paru: penebalan *pleural lines*, *B lines* (multifocal, diskret, atau konfluens), pola konsolidasi dengan atau tanpa *air bronchograms*. (KEMENKES, 2020)

Untuk pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan sesuai dengan manifestasi klinis, diantaranya pemeriksaan Darah lengkap/Darah rutin, LED, gula darah, ureum, creatinin, SGOT, SGPT, Natrium, Kalium, Chlorida, Analisa Gas Darah, Procalcitonin, PT, APTT, Waktu perdarahan, Bilirubin Direct, Bilirubin Indirect, Bilirubin Total, pemeriksaan laboratorium RT-PCR, dan/atau semua jenis kultur MO (aerob) dengan resistensi Anti HIV. (Burhan, 2020; KEMENKES, 2020)

2.1.8 Evaluasi Akhir Status Klinis Covid 19

Evaluasi status klinis pasien yang dilakukan oleh rumah sakit antara lain: (KEMENKES, 2020)

1. Selesai Isolasi

Kriteria pasien konfirmasi yang dinyatakan selesai isolasi, sebagai berikut:

a) Kasus konfirmasi dengan gejala ringan dan gejala sedang

Pasien konfirmasi dengan gejala ringan dan gejala sedang tidak dilakukan pemeriksaan *follow up* RT-PCR. Dinyatakan selesai isolasi harus dihitung 10 hari sejak tanggal onset dengan ditambah

minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.

- b) Kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit
 - 1) Kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit dinyatakan selesai isolasi apabila telah mendapatkan hasil pemeriksaan *follow up* RT-PCR 1 kali negatif ditambah minimal 3 hari tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan
 - 2) Dalam hal pemeriksaan *follow up* RT-PCR tidak dapat dilakukan, maka pasien kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit yang sudah menjalani isolasi selama 10 hari sejak onset dengan ditambah minimal 3 hari tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan, dinyatakan selesai isolasi, dan dapat dialihrawat non isolasi atau dipulangkan.
- 2. Alih rawat non isolasi

Proses alih rawat ke ruangan non isolasi diperuntukkan untuk pasien yang sudah memenuhi kriteria selesai isolasi tetapi masih memerlukan perawatan lanjutan untuk kondisi tertentu yang terkait dengan komorbid, *co-insiden*, dan komplikasi. Proses alih rawat diputuskan berdasarkan hasil assessmen klinis yang dilakukan oleh DPJP sesuai standar pelayanan dan/atau standar prosedur operasional. Pasien tersebut sudah dinyatakan sembuh dari COVID-19.

3. Sembuh

Pasien konfirmasi tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat/kritis dinyatakan sembuh apabila telah memenuhi kriteria selesai isolasi dan dikeluarkan surat pernyataan selesai pemantauan, berdasarkan penilaian dokter di fasyankes tempat dilakukan pemantauan atau oleh DPJP. Pasien konfirmasi dengan gejala

berat/kritis dimungkinkan memiliki hasil pemeriksaan *follow up* RT-PCR persisten positif, karena pemeriksaan RT-PCR masih dapat mendeteksi bagian tubuh virus COVID-19 walaupun virus sudah tidak aktif lagi (tidak menularkan lagi). Terhadap pasien tersebut, maka penentuan sembuh berdasarkan hasil assessmen yang dilakukan oleh DPJP

4. Pemulangan Pasien

Pasien dapat dipulangkan dari perawatan di rumah sakit, bila memenuhi kriteria selesai isolasi dan memenuhi kriteria klinis sebagai berikut:

- a. Hasil assesmen klinis menyeluruh termasuk diantaranya gambaran radiologis menunjukkan perbaikan, pemeriksaandarah menunjukkan perbaikan, yang dilakukan oleh DPJP menyatakan pasien diperbolehkan untuk pulang
- b. Tidak ada tindakan/perawatan yang dibutuhkan oleh pasien,

5. Meninggal

Bila pasien konfirmasi atau probable meninggal dirumah sakit selama perawatan COVID-19, maka pemulasaran jenazah diberlakukan tatalaksana COVID-19

2.2 Intervensi Nutrisi

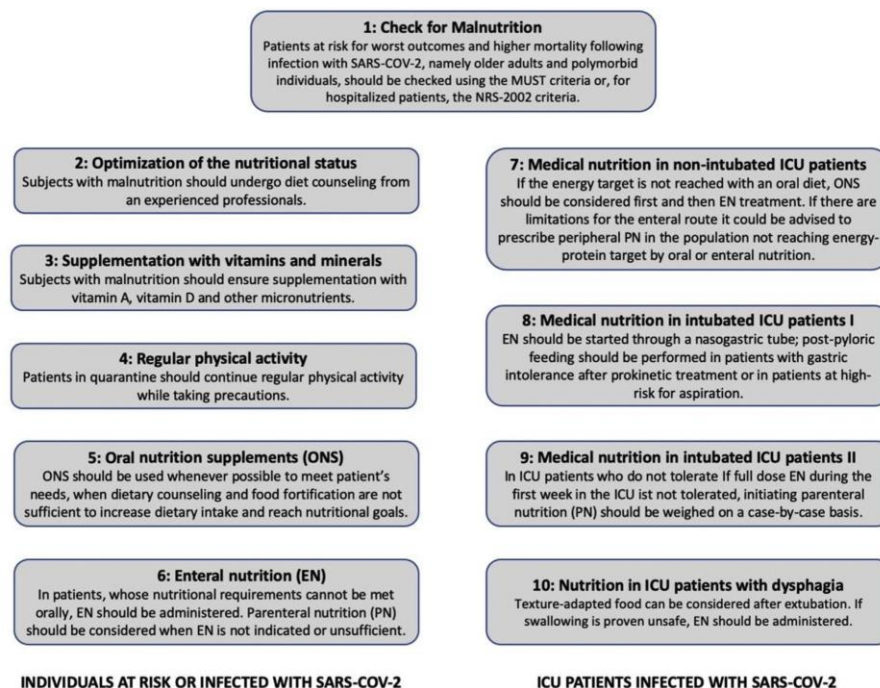
Malnutrisi didefinisikan sebagai "keadaan yang diakibatkan oleh kurangnya asupan atau penyerapan nutrisi yang menyebabkan perubahan komposisi tubuh (penurunan massa bebas lemak) dan massa sel tubuh yang menyebabkan penurunan fungsi fisik dan mental dan gangguan hasil klinis dari penyakit"(Cederholm *et al.*, 2017; Gomes *et al.*, 2017)

Perubahan metabolik, gangguan pemakaian glukosa, peningkatan katabolisme protein dan lemak, menyebabkan keseimbangan nitrogen negatif. Kehilangan selera makan, dispneu, ventilasi mekanik, gangguan kesadaran, menyebabkan asupan menjadi tidak adekuat. Virus Corona menyerang langsung ke saluran cerna, demikian juga obat-obatan atau intoleransi nutrisi

enteral menyebabkan diare, mual, muntah dan disfungsi saluran cerna yang lain, sehingga menimbulkan malabsorpsi dan kehilangan zat-zat gizi.(Taslim *et al.*, 2020)

Intervensi dan terapi nutrisi merupakan bagian integral dari perawatan pasien COVID 19 di ICU, perawatan bangsal penyakit dalam serta perawatan kesehatan umum. ESPEN merekomendasikan sepuluh Intervensi nutrisi pada pasien COVID-19 (Gambar 6), dimana pada setiap langkah pengobatan, intervensi nutrisi menjadi bagian dari perawatan pasien, dengan memperhatikan usia , kerentanan dan comorbid penderita. Pendekatan komprehensif bersama intervensi nutrisi adekuat dapat meningkatkan hasil pengobatan khususnya pada fase pemulihan.(Barazzoni, 2020)

Berikut adalah rekomendasi Intervensi nutrisi pasien dengan Covid 19 berdasarkan ESPEN 2020.



Gambar 4 Manajemen nutrisi pada individu yang berisiko COVID-19 berat, pada subjek yang menderita COVID-19, dan pada pasien ICU COVID-19 yang membutuhkan ventilator(Barazzoni, 2020)

Pemenuhan kebutuhan energi, makronutrien, mikronutrien, cairan, dan zat-zat gizi yang berperan sebagai immunomodulator, anti inflamasi, anti oksidan dan probiotik menjadi acuan dalam protokol intervensi nutrisi pada pasien COVID-19. Pertimbangan respon asupan, penurunan berat badan, status gizi, klinis pasien, keseimbangan cairan, hemodinamik, nilai laboratorium dan penyakit komorbid menjadi dasar diagnosa gizi pada pasien COVID-19.(Taslim *et al.*, 2020)

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.(Taslim *et al.*, 2020) Berikut adalah terapi nutrisi medis 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:(Taslim *et al.*, 2020)

- 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.(Barazzoni, 2020)

b. Karbohidrat

Karbohidrat merupakan sumber kalori yang utama dan merupakan bahan bakar utama untuk sistem imun.(Khaled and Benajiba, 2020) 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).(Karacabey, 2012) 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- α* , *Interleukin-6*, *C-Reactive Protein* (TNF- α , IL-6 dan CRP). Sebaliknya, makanan dengan indeks glikemik rendah, seperti sayuran, buah, kacang-kacangan, dan biji-bijian tidak memicu efek inflamasi post-prandial 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- α 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- α , IL-1 dan *Nitric Oxide* (NO) serta mengurangi ekspresi *Nuclear Factor*

Kappa Beta (NF- κ B). SCFA juga mengontrol ketat migrasi sel imun menuju situs inflamasi serta memodulasi aktivasi sehingga mengakselerasi pembersihan patogen melalui aktivasi *Reactive Oxidative Stress* (ROS).(Iddir *et al.*, 2020)

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 %.(Taslim *et al.*, 2020)

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 dapatkan untuk menghadapi infeksi.(Karacabey, 2012) Defisiensi protein dan malnutrisi dapat menyebabkan penurunan fungsi sistem imun baik spesifik dan non spesifik.(Karacabey, 2012; Khaled and Benajiba, 2020) Keadaan ini akan menurunkan jumlah immunoglobulin fungsional dan *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT) yang berperan pada sistem pertahanan mukosa usus terhadap infeksi.(Fernández-Quintela *et al.*, 2020)

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.(Taslim *et al.*, 2020) 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.(Fernández-Quintela *et al.*, 2020; Iddir *et al.*, 2020)

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- γ dan TNF- α (Fernández-Quintela *et al.*, 2020; Iddir *et al.*, 2020)

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.(Karacabey, 2012)

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.(Taslim *et al.*, 2020) 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.(Iddir *et al.*, 2020)

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.(Fernández-Quintela *et al.*, 2020)

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.(Iddir *et al.*, 2020)

Jalur pemberian intervensi gizi ditentukan berdasarkan respon asupan, fungsi menelan, fungsi mengunyah dan tingkat kesadaran pasien. Dapat diberi peroral; enteral melalui naso atau oral gastric tube pada pasien dengan asupan makan oral kurang dari 50% dalam 3 hari perawatan, kesadaran menurun dan ada gangguan menelan; dan parenteral dengan mempertimbangkan osmolaritas nutrisi parenteral yang diberikan pada pasien usia lanjut dengan resiko aspirasi yang tinggi atau pasien dengan distensi abdomen, sampai kondisinya membaik. (Taslim *et al.*, 2020)

Pada pasien dengan sakit kritis, penggunaan nutrisi enteral dan parenteral dapat dipertimbangkan, dengan pemilihan jenis nutrisi :

- a. Pasien dengan gangguan usus direkomendasikan sediaan peptide rantai pendek pre-digested, pasien dengan fungsi gastrointestinal baik direkomendasikan sediaan whole protein tinggi kalori, dan pasien dengan hiperglikemia untuk mengontrol glikemiknya.
- b. Pasien dengan ventilator, kebutuhan energinya dihitung sesuai rumus : $1,44 (3,9 \text{ VO}_2 + 1.1 \text{ VCO}_2)$ atau $\text{EE (kcal)} : \text{VCO}_2 \times 8.19$, dimana VO_2 (konsumsi oksigen) dari kateter pulmonary arterial atau VCO_2 (produksi karbon dioksida); tetapi jika tidak tersedia indirect calorimetry, dapat dipergunakan rumus 20-25 kkal/kgBB/hari; dimana pada fase akut pemberian nutrisinya tidak melebihi 70% total energi, dan dapat ditingkatkan menjadi 8-100% setelah hari ke 3. Dengan komposisi makronutrien : protein 1,3 g/kgBB/hari, Glukosa tidak melebihi 5 mg/kgBB/menit dan lemak intravena tidak boleh melebihi 1,5 g/kgBB (untuk lemak intravena sebaiknya tidak mengandung bahan dasar minyak soya)

2.3 Ferritin

2.3.1 Defenisi

qSerum ferritin adalah protein penyimpan besi dalam bentuk ferri (Fe^{3+}) yang banyak dipergunakan sebagai indikator status besi, tetapi juga merupakan petanda inflamasi (sebagai reaktan fase akut positif). Kadar

feritin serum dapat meningkat secara signifikan sebagai respons terhadap inflamasi dan berbagai penyakit dan kadarnya berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Peningkatan kadar ferritin pada keadaan inflamasi ini tidak berhubungan dengan besaran simpanan besi tubuh dan membutuhkan konfirmasi pemeriksaan CRP sebagai penanda inflamasi. (Gropper, Smith and Carr, 2018; Lin *et al.*, 2020; Ahmed *et al.*, 2021)

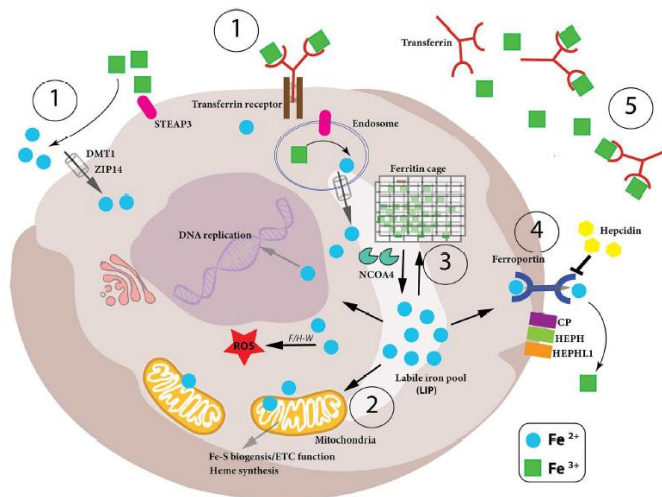
Tabel 2 Nilai normal Besi(Grober, 2012; Gropper, Smith and Carr, 2018; Perricone *et al.*, 2020)

Status Besi	Wanita	Pria	Keterangan
Serum	40-150 µg/dl	60-160 µg/dl	
Darah Lengkap	420-460 mg/L	440-500 mg/L	
Ferritin	23-110 µg/dl	35-217 µg/dl	Normal= 100±60 µg/dl
Hiperferritinemia		≥300 µg/dl	Normalnya <300 µg/dl
Saturasi Transferin (%)		35 ± 15	Defisiensi = < 16

2.3.2 Metabolisme Besi

Kadar besi intrasel dapat mempengaruhi sel. Adapun proses penyerapan, penggunaan, penyimpanan dan pengangkutan besi didalam sel dapat dilihat pada gambar 9. Dimulai dengan (1) transferin terikat ferritin (TF-Fe³⁺) atau NTBI (Non-transferin Binding Iron), pengangkut besi DMT1 dan ZIP14, masuk ke dalam sel. STEAP3 adalah ferrireduktase yang mereduksi Fe³⁺ menjadi Fe²⁺ sehingga dapat diangkut ke dalam sel. (2) Di dalam sel, Fe²⁺ dipergunakan untuk diantaranya replikasi DNA, produksi ROS melalui reaksi kimia Fenton/Haber-Weiss (F/HW), bioenergi mitokondria, biosintesis Fe-S dan heme, dan berikatan dengan sejumlah besar protein yang membutuhkan besi untuk menjalankan fungsinya. (3) Kadar Fe²⁺ berlebih berperan pada pembentukan ROS, sehingga kelebihanannya disimpan dalam bentuk feritin didalam "pool feritin", tetapi dapat selalu tersedia jika dibutuhkan. Ketika kadarnya intrasel rendah, pool feritin akan

dihancurkan oleh NCOA4 sehingga terjadi pelepasan besi yang tersimpan. (4) Jika kadar besi intrasel jenuh, besi akan dikeluarkan dari sel melalui kerja ferroportin (FPN). Setelah berada di luar sel, Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} (melalui CP, HEPH, HEPHL) (5) kemudian berikatan dengan transferin (Tf-Fe^{3+}) dan memasuki sirkulasi. Hecpcidin adalah hormon pengontrol besi yang diproduksi oleh hati. Jika kadar besi tinggi dalam darah, hepcidin diproduksi dan FPN terdegradasi pada sel sehingga mencegah pelepasan besi sel ke dalam darah. Sebaliknya, ketika kadar besi rendah dalam darah, jumlah hepcidin berkurang. (Gambar 9) (Cronin *et al.*, 2019)



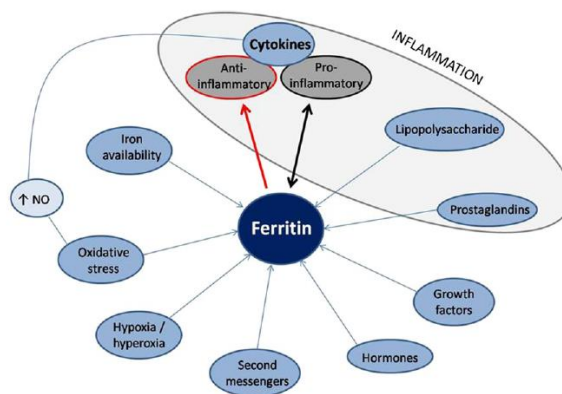
Gambar 5 Metabolisme Besi di dalam Sel

Besi dibutuhkan oleh sel diantaranya untuk membawa oksigen bersama sel darah merah ke penyimpanan oksigen dalam sel otot. Gangguan metabolisme besi berperan dalam patogenesis banyak penyakit. Sel imun mengatur metabolisme besi untuk menginduksi berbagai fungsi efekturnya. Besi berperan penting pada pembelahan sel, patogen menangkap besi inang dalam sirkulasi untuk keperluan pertumbuhan dan pembelahan selnya. Oleh karenanya, inang membatasi jumlah besi bebas sebagai mekanisme pertahanan terhadap patogen. (Cronin *et al.*, 2019)

Saturasi transferrin adalah jumlah besi yang berada di dalam sirkulasi, dapat dihitung dengan mengalikan konsentrasi besi serum dengan 100 yang kemudian dibagi dengan total iron binding capacity (TIBC). TIBC adalah jumlah besi yang dapat berikatan dalam plasma transferrin (Normalnya 250-400 µg/dl)(Gropper, Smith and Carr, 2018)

2.3.3 Ferritin sebagai marker inflamasi

Kadar ferritin diatur pada tingkat transkripsi dan pasca-transkripsi oleh ketersediaan besi, sitokin, kemokin, lipopolisakarida, prostaglandin, hormon, faktor pertumbuhan, second messenger, hiperoksia dan hipoksia, serta stres oksidatif. Sitokin dapat mempengaruhi translasi ferritin secara tidak langsung dengan menginduksi Nitric Oxide sintase. NO juga dapat menghambat translasi ferritin. Mekanisme umpan balik yang kompleks antara ferritin dan sitokin dalam mengontrol mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi adalah sitokin dapat menginduksi ekspresi ferritin, dan ferritin dapat menginduksi ekspresi sitokin pro dan anti inflamasi.(Gambar 7)(Rosário *et al.*, 2013)



Gambar 6 Faktor yang mempengaruhi ekspresi ferritin

Peningkatan konsentrasi serum ferritin/hiperferritinemia berhubungan dengan COVID 19, terutama yang derajat berat. Ferritin merupakan marker cadangan besi tubuh, tidak signifikan sebagai marker inflamasi. Besi sangat penting bagi tubuh karena berperan dalam sejumlah proses fisiologis, reaksi nonenzimatis dan enzimatis.

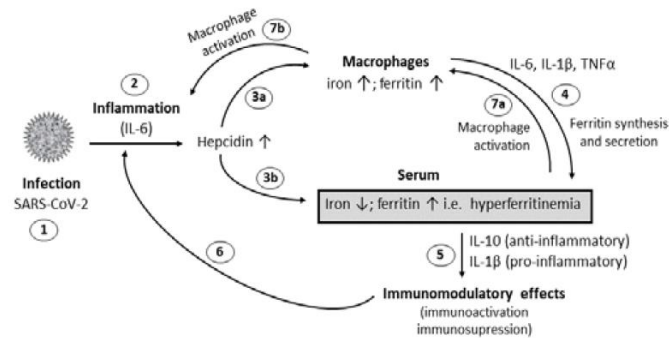
Jumlah besi diatur secara ketat, karena berpotensi menjadi besi bebas dapat membentuk radikal bebas melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss, serta kerusakan sel dan organ. Virus juga membutuhkan besi untuk proses metabolismenya sehingga dapat berreplikasi dan mampu mempengaruhi protein yang terlibat dalam homeostasis besi (seperti hepcidine).(Čepelak, Dodig and Vučenik, 2020)

Pemeriksaan lab signifikan pada pasien COVID 19 adalah adanya hiperferritinemia yang didefinisikan sebagai peningkatan serum ferritin, protein yang berperan penting pada homeostasis besi. Didalam sel, ferritin berada dalam sitoplasma, inti sel dan mitokondria. Penelitian retrospective oleh Gomez-Pastoraa J et al (2020) di Wuhan, menunjukkan adanya peningkatan ferritin 1.5-5.3 kali pada pasien covid derajat berat dibandingkan yang derajat ringan dan meningkat 3-4 kali pada pasien yang meninggal dibandingkan yang sembuh. Review oleh Kappert et al (2020) menjelaskan adanya hubungan serum ferritin dengan beratnya penyakit dan perburukan luaran klinis. Peningkatan serum ferritin pada keadaan inflamasi membantu system imun dengan membatasi ketersediaan besi untuk pathogen, sehingga menyebabkan penurunan konsentrasi besi dalam sirkulasi, adanya peningkatan ferritin dalam sel menyebabkan peningkatan serum ferritin. Beberapa pemeriksaan laboratorium yang sering ditemukan pada keadaan inflamasi adalah peningkatan hepcidine, regulator utama besi, dan ferritin secara tidak langsung. Review Liu T et al(2020) tentang peran IL 6 dalam memonitor Covid 19 derajat berat, melaporkan adanya penurunan IL6 pada pasien Covid 19 yang mengalami perbaikan, dan menjelaskan hubungan hiperferritinemia dengan inflamasi sehingga dapat digunakan sebagai parameter beratnya dan perkembangan badai sitokin,

dimana ferritin berperan pada proses inflamasi sebagai immunosuppressive dan proinflamasi. Terdapat mekanisme umpan balik antara ferritin dan sitokin dalam mengontrol mediator proinflamasi dan mediator antiinflamasi. Proses sintesis ferritin distimulasi oleh sitokin pada level transkripsi dan translasi sel diantaranya makrofag. Citokin, IL 6, IL-1 β dan TNF α menstimulasi sekresi ferritin dari, sebagai contoh, makrofag, yang merupakan sel imun terbanyak pada parenkim paru, tempat penyimpanan besi utama setelah memfagositosis eritrosit. Ferritin juga merupakan molekul pensinyalan sitokin proinflamasi (IL-1 β) dan sitokin antiinflamasi (IL 10). Efek immunomodulator ferritin adalah dengan meningkatkan ferritin subunit H. Hiperferritinemia disertai inflamasi yang menyebabkan badai sitokin disebut sebagai syndrome hiperferritinemia, yang ditandai dengan limfopenia, penurunan jumlah dan aktivitas sel Natural Killer (NK), gangguan tes fungsi hati dan koagulopati. Hiperferritinemia juga berperan pada peningkatan besi bebas yang secara langsung dan tidak langsung dapat menyebabkan gangguan organ selama mengalami COVID 19. Covid 19 merupakan inflamasi lingkaran setan yang berhubungan dengan gangguan fungsi homeostasis besi dan peningkatan kadar ferritin serum, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan.(Rosário *et al.*, 2013; Gropper, Smith and Carr, 2018; Čepelak, Dodig and Vučenić, 2020)

Gambar 8 menjelaskan penyebab hiperferritinemia pada COVID 19. Infeksi Sars-CoV-2 menyebabkan inflamasi, melepaskan IL6 yang meningkatkan hepcidine sehingga meningkatkan penyimpanan besi dan sintesis ferritin dalam makrofag, menurunkan besi serum, meningkatkan ferritin serum Peningkatan ferritin serum mengaktifkan sistem imun (IL10 dan IL 1 β sebagai imuno aktivasi dan immunosupresi) dan mengaktifkan

makrofag(Čepelak, Dodig and Vučenik, 2020; Gómez-Pastoraa *et al.*, 2020)



Gambar 7 Hiperferritinemia pada Covid 19

Review Edeas M, et al (2020) menyimpulkan bahwa ferritin berlebihan di dalam sel (sebagai petanda inflamasi yang berat pada COVID-19) dapat berinteraksi dengan molekul oksigen seperti ROS menyebabkan kerusakan oksidatif sel organ. (Edeas, Saleh and Peyssonnaux, 2020)

Ferritin juga terlibat dalam peradangan endotel yang disebabkan oleh infeksi virus melalui induksi ROS yang mengaktifasi NF-κB dan peningkatan mediator proinflamasi seperti IL-1β, IL-6 dan TNF-α. Peradangan endotel merupakan mekanisme patofisiologis utama gangguan dan kegagalan multiorgan yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2. (Dalamaga, Karampela and Mantzoros, 2020)

Sistematik review oleh Taneri et al (2020) menunjukkan bahwa pasien Covid 19 mengalami penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan kadar ferritin, dimana keduanya dapat menjadi faktor prediksi mortalitas pasien Covid 19. Anemia terjadi akibat eritropoiesis-besi yang berkurang akibat berkurangnya metabolisme zat besi. Peningkatan kadar ferritin merupakan indikasi inflamasi yang berat pada COVID-19, berhubungan dengan masuknya virus ke dalam tubuh manusia akibat perubahan metabolisme zat besi. Respon imun innate membatasi ketersediaan ferritin selama fase akut infeksi untuk membatasi

replikasi virus, sehingga menyebabkan timbulnya anemia. Anemia dapat mengurangi pengiriman oksigen ke jaringan sehingga berperan penting dalam munculnya kegagalan multi-organ. (Taneri *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020)

2.3. Hubungan nilai serum Ferritin dan Intervensi Nutrisi terhadap Luaran Klinis Pasien Covid 19

Nutrisi berperan penting dalam kehidupan dan pengobatan. Penyakit akut dan kronis pada sistem organ mempengaruhi asupan makanan dan metabolisme akibat adanya peningkatan katabolisme, yang mengarah pada terjadinya hubungan antara nutrisi dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Status nutrisi yang optimal berperan penting memodulasi proses inflamasi dan stres oksidatif untuk memelihara sistem imun tetap optimal. Pada Covid 19 dapat terjadi mual, muntah, diare sehingga mempengaruhi asupan dan absorpsi nutrisi. Mempertahankan status nutrisi yang optimal dan pencegahan serta terapi malnutrisi pada pasien Covid 19 sangat berperan dalam mengurangi komplikasi dan memperbaiki luaran klinis (Cederholm *et al.*, 2017; Gomes *et al.*, 2017)

Intervensi dan terapi nutrisi merupakan bagian integral dari perawatan pasien COVID 19. Pemenuhan kebutuhan energi, makronutrien, mikronutrien, cairan, dan zat-zat gizi yang mampu meningkatkan sistem immunomodulator, anti inflamasi, anti oksidan dan probiotik menjadi acuan dalam protokol intervensi gizi pada COVID-19. Pertimbangan respon asupan, penurunan berat badan, status gizi, klinis pasien, keseimbangan cairan, hemodinamik, nilai laboratorium dan penyakit komorbid menjadi dasar diagnosa gizi pada pasien COVID-19. (Taslim *et al.*, 2020)

Kadar Ferritin berperan penting pada prognosis Covid 19. Populasi dengan kadar ferritin yang tinggi lebih rentan mengalami COVID-19 ringan - berat (atau kritis) oleh karenanya dibutuhkan pemantauan kadar ferritin pasien sebagai petanda awal yang potensial untuk memprediksi tingkat keparahan dan kematian COVID-19. (Cervantes-pérez *et al.*, 2020)

COVID-19 dapat muncul dengan berbagai tingkat keparahan penyakit. Jenis perawatan rumah sakit dapat bervariasi, dimulai dengan perawatan yang membutuhkan dukungan oksigen pada perawatan berbasis bangsal umum sampai perawatan intensif yang membutuhkan intubasi untuk ventilasi mekanis. Lama rawat bergantung pada tingkat perawatan yang diperlukan.(Rees, 2020)

Sistematik review dan sintesis data oleh Rees EM et al (2020) tentang lama rawat inap pasien Covid 19, menyimpulkan perkiraan lama rawat pasien Covid 19 pada perawatan umum dan ICU dapat dipergunakan dalam perencanaan dan kesiapsiagaan penanganan SARS-CoV-2, yang berbeda antara Cina dan tempat lain dalam hal total rawat inap di rumah sakit, bergantung pada lamanya penelitian, usia dan tingkat keparahan penyakit. (Rees, 2020)

Sebuah sistematik review dan meta analisis oleh Cheng L et al (2020) yang menilai ferritin pada Covid 19 dari 52 review dan 18 penelitian menunjukkan bahwa level ferritin meningkat signifikan pada pasien covid yang berat dibandingkan yang tidak berat, yang meninggal dibandingkan yang hidup dan yang memiliki 1 atau lebih komorbid dibandingkan yang tidak memiliki komorbid, sehingga menyimpulkan bahwa ferritin berhubungan dengan prognosis yang buruk dan dapat menjadi pertanda perburukan Covid 19.(Cheng *et al.*, 2020)

Sebuah meta analisis oleh Huang I et al (2020) yang menilai ferritin pada Covid 19 berat dari 25 penelitian menyimpulkan bahwa peningkatan ferritin berhubungan dengan luaran klinis pasien Covid 19 yang buruk.(Huang, 2020)

Sistematik review dan sintesis data oleh Rees et al (2020) tentang lama rawat inap pasien covid 19 di Rs di Wuhan, China menyimpulkan bahwa rata-rata lama rawat pasien covid pada Rumah sakit di China adalah 14 hari.(Rees, 2020)