

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA TERAPI MEDIK GIZI TERHADAP  
MONOCYTE TO LYMPHOCYTE RATIO (MLR) DAN LAMA  
RAWAT PADA PASIEN RAWAT INAP HIV/TUBERKULOSIS  
PARU**

*Association of Medical Nutrition Therapy on Monocyte to Lymphocyte Ratio  
(MLR) and Length of Stay in HIV/Lung Tuberculosis Hospitalized Patients*

**Yana Asmawaty**

**C175181003**



**Pembimbing 1: dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K)**

**Pembimbing 2: dr. Aminuddin, M.Nut & Diet. Ph.D, Sp.GK**

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

**2023**

**HUBUNGAN ANTARA TERAPI MEDIK GIZI TERHADAP  
*MONOCYTE TO LYMPHOCYTE RATIO* (MLR) DAN LAMA  
RAWAT PADA PASIEN RAWAT INAP HIV/TUBERKULOSIS  
PARU**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik  
Pendidikan Dokter Spesialis

**Yana Asmawaty**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

Hubungan antara Terapi Medik Gizi terhadap *Monocyte to Lymphocyte Ratio* (MLR) dan Lama Rawat pada Pasien Rawat Inap HIV/Tuberkulosis Paru

Disusun dan diajukan oleh:

**Yana Asmawaty**

Nomor Pokok: C175181003

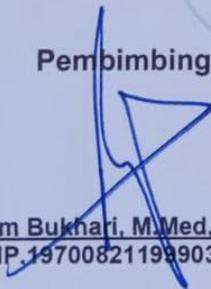
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 17 Juli 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I



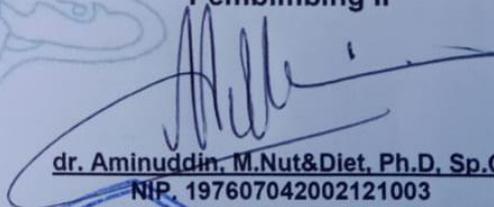
dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K)  
NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi,



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

Pembimbing II



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

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof.Dr.dr.Haerani Rasid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yana Asmawaty  
No. Stambuk : C175181003  
Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi  
Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Juli 2023

Yang Menyatakan,



**Yana Asmawaty**

## PRAKATA

Bismillah, puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat penulis selesaikan. Shalawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabat yang selalu membantu perjuangan beliau dalam menegakkan Dinullah di muka bumi ini. Penyusunan karya akhir ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penulisan karya akhir ini, tentunya banyak pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D, Sp.GK (K) yang meskipun tugas beliau sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran Unhas Makassar, namun tetap bersedia meluangkan waktu bagi penulis dengan memberikan bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Unhas Makassar, yang selalu bersedia memberikan bimbingan, nasehat dan arahan, serta memberikan motivasi yang besar kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya akhir ini.
3. Dr. dr. A. Yasmin Syauki, M.Sc., Sp.GK (K) sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik, yang selalu bersedia memberikan bimbingan, nasihat dan arahan selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph., Sp.GK (K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang tak henti memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
5. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK disela kesibukan beliau sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas Makassar, masih bersedia meluangkan waktu untuk memberi bimbingan dan arahan selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Prof. Dr. dr Suryani As'ad, M. Sc, Sp. GK (K) yang meskipun tugas beliau sebagai dekan Fakultas Kedokteran Unismuh sangat menyita waktu, namun tetap bersedia meluangkan waktu untuk memberikan motivasi, bimbingan dan

nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

7. dr. Mardiana, M.Kes, Sp.GK (K) dan dr. Nurbaya Syam, M.Kes Sp.GK (K) yang tak bosan membimbing kami baik di bangsal, maupun dalam kegiatan akademik, selalu siap untuk berbagi ilmu dan pengalaman kepada kami.
8. Supervisor Gizi Klinik yang senantiasa membimbing dan mengarahkan kami dalam menjalani dan menyelesaikan proses pendidikan.
9. Suamiku tercinta, Heri Yadi dan anak-anakku Faris Muhammad Riandya, Fayza Aqila Riandya, dan Farrah Aisha Riandya atas semua cinta dan kesabaran kalian, yang menjadi kekuatan dan semangat bagi penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.
10. Orang tua tercinta, Ayahanda Barthel dan Ibunda Janainah atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan doa yang tak pernah terputus untuk penulis sejak kecil hingga selama menjalani masa pendidikan.
11. Residen Gizi Klinik Angkatan 20: Ni Luh Eka Suprapti, Amirah, Sisca Agustia Oliy, Tien Muliawati Abadi, Margaretha Dianasanti, Fitri Tyas Windrarti, dan Musyayyadah, atas kerjasama dan dukungannya selama masa pendidikan.
12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.
13. Dan semua pihak yang membantu dalam penyusunan karya akhir ini hingga selesai, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis berharap semoga karya akhir ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi bagi perkembangan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis,

**Yana Asmawaty**

# Hubungan Antara Terapi Medik Gizi terhadap *Monocyte to Lymphocyte Ratio* (MLR) dan Lama Rawat pada Pasien Rawat Inap HIV/Tuberkulosis Paru

Yana Asmawaty<sup>1</sup>, Agussalim Bukhari<sup>2,3</sup>, Aminuddin<sup>2,4</sup>, Andi Yasmin Syauki<sup>2,3</sup>, Nurpudji Astuti Taslim<sup>2,3</sup>, Haerani Rasyid<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia.

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

<sup>4</sup>Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

\*Korespondensi Penulis: Yana Asmawaty ([yanaasmawaty@gmail.com](mailto:yanaasmawaty@gmail.com))

## Abstrak

### Latar Belakang

HIV/AIDS dan Tuberkulosis (TB) Paru merupakan penyakit infeksi yang beresiko untuk terjadinya malnutrisi. *Monocyte to Lymphocyte Ratio* (MLR) terbukti menjadi parameter hematologi dan inflamasi baru, yang dapat memprediksi perkembangan penyakit TB pada anak-anak dan orang dewasa. Pada perawatan di rumah sakit, peran terapi medik gizi dapat membantu memperbaiki kondisi klinis pasien dengan mencegah malnutrisi, mempertahankan agar tidak memperparah malnutrisi, menurunkan proses inflamasi dan membantu memperpendek lama rawat inap di rumah sakit.

### Tujuan

Menganalisis hubungan antara terapi medik gizi terhadap MLR dan lama rawat inap pada pasien rawat inap HIV/TB Paru.

### Metode

Studi kohort retrospektif menggunakan data rekam medis 59 pasien rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan diagnosis HIV/TB Paru tahun 2018 – 2021. Semua pasien mendapatkan terapi medik gizi. Pada pengambilan sampel, usia, jenis kelamin, lama rawat inap, status gizi, asupan makronutrien dan mikronutrien/fitonutrien, darah lengkap dicatat dalam buku register. MLR dihitung dari hasil pemeriksaan darah lengkap.

### Hasil

Usia rata-rata pasien HIV/TB paru adalah  $35.23 \pm 8.8$  tahun, 74.6% laki-laki, 62.7% berada pada HIV stadium 4 menurut WHO, 64.4% dengan TB paru bakteriologis kasus baru, 64.41% dengan malnutrisi berat, dan rata-rata lama rawat inap  $16.07 \pm 6.64$  hari. Didapatkan peningkatan yang bermakna secara statistik pada asupan kalori, protein, karbohidrat dan lemak setelah intervensi gizi ( $p < 0.001$ ). Pada jalur pemberian nutrisi, rata-rata asupan protein lebih tinggi pada jalur EN kombinasi PN ( $p = 0.011$ ), rata-rata asupan lemak lebih tinggi pada jalur EN ( $p = 0.044$ ), tidak ada perbedaan yang bermakna pada asupan kalori dan karbohidrat. Terjadi penurunan MLR setelah intervensi gizi ( $p = 0.001$ ). Terdapat korelasi negatif antara asupan protein maksimal dan MLR ( $r = -0.232$ ,  $P = 0.077$ ). Analisis regresi linier menunjukkan bahwa asupan protein maksimal merupakan faktor independen dalam prediksi MLR. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara malnutrisi, hari konsul gizi, rata-rata asupan kalori awal, rata-rata asupan kalori dan protein selama intervensi gizi dengan lama rawat inap. Tetapi pasien dengan malnutrisi berat memiliki lama rawat inap  $\geq 14$  hari, pasien dengan hari konsul  $< 4$  hari memiliki lama rawat inap  $< 14$  hari, dan rata-rata asupan kalori awal sedikit lebih tinggi pada pasien dengan lama rawat inap  $< 14$  hari.

### Kesimpulan

Terapi medik gizi berperan dalam menurunkan MLR dan dapat membantu menurunkan lama rawat inap pasien HIV/TB Paru

**Kata Kunci:** Terapi Medik Gizi, MLR, Lama Rawat Inap, HIV, TB Paru.

# Association of Medical Nutrition Therapy on Monocyte to Lymphocyte Ratio (MLR) and Length of Stay in HIV/Lung Tuberculosis Hospitalized Patients

Yana Asmawaty<sup>1</sup>, Agussalim Bukhari<sup>2</sup>, Aminuddin<sup>2,4</sup>, Andi Yasmin Syauki<sup>2,3</sup>, Nurpudji Astuti Taslim<sup>2,3</sup>, Haerani Rasyid<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Nutrition Medical Specialty Education Program, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

<sup>2</sup>Department of Clinical Nutrition, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

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

<sup>4</sup>Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia

\*Corresponding Author: Yana Asmawaty ([yanaasmawaty@gmail.com](mailto:yanaasmawaty@gmail.com))

## Abstract

### Background

HIV/AIDS and Lung Tuberculosis (TB) are infectious diseases associated with malnutrition. The Monocyte to Lymphocyte Ratio (MLR) has been demonstrated to be a novel hematologic and inflammatory parameter that can predict the progression of TB disease in children and adults. In hospital care, the role of medical nutrition therapy can help improve the clinical state of patients by preventing malnutrition, preventing malnutrition from worsening, reducing inflammation, and shortening the length of stay.

### Objective

Analyze the correlation of medical nutrition therapy to MLR and length of stay in HIV/Lung TB hospitalized patients.

### Methods

Inpatients diagnosed with HIV/Lung TB at Dr. Wahidin Sudirohusnodo Hospital Makassar between 2018 and 2021; retrospective cohort study utilizing medical record data. All patients received medical nutrition therapy. Age, gender, length of stay, nutritional status, macronutrient and micronutrient/phytonutrient intake, and complete blood count were recorded in a register book at the time of sampling. MLR was calculated based on a complete blood count result.

### Result

The mean age of HIV/Lung TB patients was  $35.23 \pm 8.8$  years; 74.6% were male; 62.7% were at HIV stage 4 according to WHO; 64.4% had new bacteriological pulmonary TB cases; 64.41% had severe malnutrition; and the mean length of stay was  $16.07 \pm 6.64$  days. There was a statistically significant increase in calorie, protein, carbohydrate, and fat intake after the nutrition intervention ( $p = <0.001$ ). In the nutrition delivery pathway, mean protein intake was higher in the EN combined PN pathway ( $p = 0.011$ ), mean fat intake was higher in the EN pathway ( $p = 0.044$ ), and there was no significant difference in calorie and carbohydrate intake. There was a decrease in MLR after the nutrition intervention ( $p = 0.001$ ). A negative correlation existed between maximal protein intake and MLR ( $r = -0.232$ ,  $P = 0.077$ ). Linear regression analysis showed that maximal protein intake was an independent factor in predicting the MLR. There was no statistically significant association between malnutrition, hospitalization-nutrition care gap day, mean baseline calorie intake and mean calorie and protein intake during nutrition intervention on length of stay. However, patients with severe malnutrition had a length of stay  $\geq 14$  days, patients with hospitalization-nutrition care gap day  $< 4$  days had a length of stay  $< 14$  days, and mean initial caloric intake was slightly higher in patients with a length of stay  $< 14$  days.

### Conclusion

Medical nutrition therapy contributes to reducing MLR and can help reduce the length of stay of patients with HIV/Pulmonary TB.

**Keywords:** Medical Nutrition Therapy, MNT, MLR, Length of Stay, HIV, Pulmonary TB.

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	ii
PRAKATA.....	iii
ABSTRAK.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II .....	4
TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 <i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i> .....	4
2.2 Tuberkulosis (TB) .....	11
2.3 Koinfeksi HIV/TB .....	20
2.4 Malnutrisi pada HIV/AIDS dan TB.....	21
2.5 <i>Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)</i> .....	24
2.6 Lama Rawat Inap .....	26
2.7 Terapi Medik Gizi .....	27
BAB III .....	35
KERANGKA PENELITIAN .....	35
3.1 Kerangka Teori.....	35
3.2 Kerangka Konsep.....	36
BAB IV .....	37
METODE PENELITIAN.....	37
4.1 Desain Penelitian .....	37
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	37
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	37
4.5 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	38
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data.....	38
4.7 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	38
4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	40
BAB V .....	41
HASIL DAN PEMBAHASAN .....	41
5.1 Hasil.....	41
5.1.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian .....	41
5.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	41
5.1.3 Terapi Medik Gizi dan Parameter Laboratorium selama Perawatan ..	42
5.1.3 Hubungan antara Terapi Medik Gizi terhadap MLR .....	44
5.1.4 Hubungan antara Terapi Medik Gizi dengan Lama Rawat Inap .....	45
5.2 Pembahasan .....	46
BAB VI.....	58
PENUTUP .....	58

6.1. Ringkasan.....	58
6.2. Kesimpulan.....	58
6.3. Saran .....	58
DAFTAR PUSTAKA .....	59
Lampiran. Jenis Pendidikan, Pekerjaan, Komorbid, dan Obat-obatan.....	66

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Siklus Replikasi HIV.....	7
Gambar 2. Patogenesis TB.....	14
Gambar 3. Alur diagnosis TB.....	19
Gambar 4. Gizi dan imunitas pada HIV.....	22
Gambar 5. Hubungan Malnutrisi dan Infeksi.....	24
Gambar 6. Diagram alur pasien dalam penelitian.....	41

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Temuan Klinis pada Sindrom HIV Akut.....	7
Tabel 2. Stadium klinis penyakit HIV WHO pada orang dewasa.....	9
Tabel 3. Dosis rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa.....	20
Tabel 4. Paduan obat standar pasien TB kasus baru.....	20
Tabel 5. Data Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Populasi Penelitian.....	42
Tabel 6. Asupan dan Parameter Laboratorium sebelum dan setelah Intervensi Gizi.....	43
Tabel 7. Perbandingan Jalur Pemberian Nutrisi.....	43
Tabel 8. Perbandingan Capaian Asupan Kalori dan Protein terhadap $\Delta$ MLR.....	44
Tabel 9. Hasil Uji Signifikansi Pengaruh Parsial (Uji t).....	44
Tabel 10. Hubungan antara Terapi Medik Gizi dengan Lama Rawat Inap.....	46

## DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AKG	: Angka Kecukupan Gizi
ART	: <i>Antiretroviral Therapy</i>
AZT	: Azidothymidine
BTA	: Basil Tahan Asam
cART	: <i>combination Antiretroviral Therapy</i>
CCR5	: <i>C-C chemokine receptor type 5</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease-19</i>
CXCR4	: <i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>
DBS	: <i>Dried Blood Spot</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EIA	: <i>Enzyme Immunoassay</i>
EPA	: <i>Eicosatetraenoic acid</i>
DHA	: <i>Docosahexaenoic acid</i>
EN	: Enteral Nutrisi
FTC	: Emtricitabine
GALT	: <i>Gut-Associated Lymphoid Tissue</i>
H	: Isoniazid
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IDU	: <i>Injection Drug Users</i>
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks massa tubuh
iNOS	: <i>inducible NO synthase</i>
KEB	: Kebutuhan Energi Basal
KET	: Kebutuhan Energi Total
LLA	: Lingkar Lengan Atas
LPA	: <i>Line Probe Assay</i>
<i>M. tuberculosis</i>	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MDR	: <i>Multidrug Resistant</i>
MGIT	: <i>Mycobacterium Growth Indicator Tube</i>
MLR	: <i>Monocyte to Lymphocyte Ratio</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
NK Cell	: <i>Natural Killer cells</i>
NETosis	: <i>NET activation and release</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
ODHA	: Orang Dengan HIV/AIDS
PN	: Parenteral Nutrisi
PNI	: Prognosis Nutritional Index
R	: Rifampicin
VDR	: Vitamin D Reseptor
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RR	: <i>Rifampicin resistant</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
TB	: Tuberkulosis
TCM	: Tes Cepat Molekuler
TNF- $\alpha$	: <i>Tumour Necrosis Factor alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XDR	: <i>Extensive drug resistant</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/AIDS) dan Tuberkulosis (TB) merupakan masalah utama penyakit menular di negara-negara dengan sumber daya rendah (Bruchfeld, Correia-Neves and Kallenius, 2015). Berdasarkan data CDC tentang data Global HIV dan TB tahun 2021, dilaporkan bahwa sekitar 30 juta orang hidup dengan HIV, 10 juta akan berkembang menjadi TB aktif setiap tahun, dan 1 dari 10 orang dengan TB aktif hidup dengan HIV (CDC, 2021). Sedangkan TB sendiri, WHO melaporkan bahwa estimasi jumlah penderita TB tahun 2021 secara global sebanyak 10.6 juta kasus atau naik sekitar 600.000 kasus dari tahun 2020. Di Indonesia, tahun 2021 berada pada posisi kedua di dunia setelah India, diikuti oleh China, dan Filipina, secara berurutan, sebelumnya pada tahun 2020 berada pada posisi ketiga (WHO, 2022).

Faktor risiko yang terkait dengan perkembangan TB adalah koinfeksi HIV, malnutrisi, diabetes mellitus (DM), merokok dan alkoholisme (WHO, 2022). Malnutrisi merupakan faktor resiko tertinggi terhadap perkembangan TB, dibandingkan HIV dan DM, yaitu diperkirakan 2,3 juta kasus TB disebabkan oleh malnutrisi (Télliez-Navarrete *et al.*, 2021). Infeksi dan malnutrisi saling memengaruhi satu sama lain, malnutrisi meningkatkan risiko infeksi dengan menyebabkan disfungsi sistem imun tubuh (Sashindran and Thakur, 2018). HIV dan TB merupakan dua patogen yang mempercepat penurunan fungsi sistem imun tubuh. Infeksi HIV akan meningkatkan risiko reaktivasi TB pada pasien TB laten. Infeksi TB juga mempercepat perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS, (Bruchfeld, Correia-Neves and Kallenius, 2015). Dampak negatif TB terhadap status gizi serta efek sinergis koinfeksi HIV/TB akan memperburuk malnutrisi (Swaminathan *et al.*, 2008). Ketika patogen HIV dan TB berinteraksi, maka akan memperburuk kondisi klinis pasien dan meningkatkan mortalitas pada pasien koinfeksi HIV/TB (Sashindran and Thakur, 2018).

*Monocyte to Lymphocyte Ratio* (MLR) adalah jumlah monosit absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut dan terbukti menjadi parameter hematologi dan inflamasi baru. MLR terbukti memprediksi perkembangan penyakit TB pada anak-anak dan orang dewasa (Naranbhai, Moodley, *et al.*, 2014); (Cheng *et al.*, 2020). Semua infeksi kronis meningkatkan respon imun untuk memproduksi

mediator inflamasi, kondisi infeksi yang disertai dengan defisiensi nutrisi dan ketidakseimbangan antara kondisi pro-oksidan dan antioksidan akan meningkatkan proses inflamasi (Noland, 2017). Untuk menurunkan proses inflamasi, selain obat antiinflamasi, beberapa jenis nutrisi tertentu memiliki manfaat antiinflamasi yang dapat digunakan untuk menurunkan respons inflamasi dalam tubuh.

Lama rawat inap digunakan sebagai indikator kesejahteraan pasien, yang mencerminkan derajat beratnya penyakit, kualitas perawatan, dan ketersediaan fasilitas perawatan jangka panjang. Pasien malnutrisi memiliki durasi rawat inap yang panjang dan berkaitan dengan peningkatan morbiditas, sehingga meningkatkan lama rawat inap (Gupta *et al.*, 2011). Bukti menunjukkan adanya hubungan antara malnutrisi dengan peningkatan angka mortalitas dan lama rawat inap yang lebih lama pada pasien rawat inap yang mengalami malnutrisi, dan bahwa intervensi rumah sakit yang berfokus pada malnutrisi dapat menurunkan angka kematian dan meningkatkan kualitas hidup dibandingkan dengan perawatan biasa pada pasien yang didiagnosa mengalami malnutrisi (Uhl *et al.*, 2021).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Apakah ada hubungan antara terapi medik gizi terhadap MLR dan lama rawat pada pasien rawat inap HIV/TB Paru”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara terapi medik gizi terhadap MLR dan lama rawat pada pasien rawat inap HIV/TB Paru.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis hubungan antara terapi medik gizi terhadap MLR pada pasien rawat inap HIV/TB Paru.
2. Menganalisis hubungan antara terapi medik gizi terhadap lama rawat pada pasien rawat inap HIV/TB Paru.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Pengembangan Ilmu**

Memberikan informasi mengenai hubungan antara terapi medik gizi terhadap MLR dan lama rawat pada pasien rawat inap HIV/TB Paru, sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

### **1.4.2 Aplikasi Klinis**

Memberikan kontribusi terhadap pelayanan gizi bagi pasien rawat inap HIV/TB Paru sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas penyakit HIV/TB Paru.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Human Immunodeficiency Virus (HIV)***

##### **2.1.1 Definisi**

*Human immunodeficiency virus (HIV)* adalah infeksi yang menyerang sistem imun tubuh, khususnya sel darah putih yang disebut sel CD4. HIV menghancurkan sel CD4, melemahkan sistem imun tubuh terhadap infeksi oportunistik, seperti TB, infeksi jamur, infeksi bakteri yang berat dan beberapa jenis kanker (WHO, 2021b). HIV adalah retrovirus berselubung dan mengandung 2 salinan genom RNA untai tunggal, yang menyebabkan *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*, yang merupakan tahap akhir penyakit HIV. (CDC, 2022); (J. Larry Jameson et al, 2020); (Vaillant and Gulick, 2022); (WHO, 2004).

##### **2.1.2 Etiologi dan Transmisi**

AIDS disebabkan oleh infeksi human retrovirus HIV-1 atau HIV-2. HIV-1 adalah penyebab paling banyak di seluruh dunia. Virus ini ditularkan melalui kontak seksual melalui vagina atau anal; melalui transfusi darah; melalui jarum suntik yang terkontaminasi oleh pengguna narkoba suntik (*IDU/injection drug users*); intrapartum atau perinatal dari ibu ke bayi; atau melalui air susu ibu (*ASI*). Risiko infeksi akibat kerja bagi petugas kesehatan dan petugas laboratorium yang bekerja dengan spesimen yang terinfeksi HIV, biasanya melalui luka akibat benda tajam yang terkontaminasi sangat jarang. Risiko penularan HIV dari petugas kesehatan yang terinfeksi ke pasien melalui prosedur invasif juga sangat rendah. (J. Larry Jameson et al, 2020); (CDC, 2022).

##### **2.1.3 Epidemiologi**

Sejak awal epidemi sekitar 84,2 juta orang terinfeksi virus HIV dan sekitar 40,1 juta orang meninggal karena HIV. Secara global, 38,4 juta orang hidup dengan HIV pada akhir tahun 2021. Dari jumlah tersebut, 36,7 juta adalah orang dewasa dan 1,7 juta adalah anak-anak (<15 tahun). Selain itu, 54% di antaranya adalah perempuan dan anak perempuan. Diperkirakan 0,7% orang dewasa berusia 15-49 tahun di seluruh dunia hidup dengan HIV, meskipun beban epidemi masih sangat bervariasi antar negara dan wilayah. Wilayah Afrika tetap terkena

dampak paling parah, dengan hampir 1 dari setiap 25 orang dewasa (3,4%) hidup dengan HIV dan terhitung lebih dari dua pertiga orang hidup dengan HIV di seluruh dunia (UNAIDS, 2022).

Di Indonesia, sejak pertama kali ditemukan tahun 1987 sampai dengan Maret 2021, HIV/AIDS dilaporkan oleh 498 (97%) kabupaten/kota dari 514 kabupaten/kota di Indonesia. Jumlah kasus HIV yang dilaporkan dari tahun 2005 sampai dengan Maret 2021 cenderung meningkat setiap tahun. Jumlah kumulatif kasus HIV yang dilaporkan sampai Maret 2021 sebanyak 427.201. Lima provinsi dengan jumlah penemuan ODHA tertinggi adalah DKI Jakarta (71.473), diikuti Jawa Timur (65.274), Jawa Barat (46.996), Jawa Tengah (39.978), dan Papua (39.419). Jumlah AIDS yang dilaporkan dari tahun 2005 sampai dengan tahun 2021 cenderung naik. Jumlah kumulatif AIDS dari tahun 1987 sampai dengan Maret 2021 sebanyak 131.147 orang. Lima provinsi dengan jumlah AIDS terbanyak adalah Papua (24.483), Jawa Timur (21.445), Jawa Tengah (13.418), DKI Jakarta (10.799), dan Bali (9.125). Angka kematian AIDS turun dari tahun 2020 (0,59%) menjadi 0,27% pada periode Januari-Maret 2021 (Kemenkes RI, 2021).

#### **2.1.4 Patofisiologi dan Immunopatogenesis**

Ciri khas penyakit HIV adalah defisiensi imun berat akibat defisiensi kuantitatif dan kualitatif yang progresif dari limfosit T (sel T helper) yang didefinisikan berdasarkan fenotipik dari ekspresi molekul CD4 pada permukaan sel, yang berfungsi sebagai reseptor seluler utama untuk HIV. Sebuah koreseptor harus ada bersama CD4 untuk masuknya HIV-1 secara efisien ke dalam sel target. Dua koreseptor utama untuk HIV-1 adalah reseptor kemokin CCR5 (*C-C chemokine receptor type 5*) dan CXCR4 (*C-X-C chemokine receptor type 4*). Limfosit T CD4<sup>+</sup> dan beberapa sel dari garis turunan monosit adalah target seluler utama HIV-1. (J. Larry Jameson et al, 2020).

HIV menempel pada molekul CD4 dan CCR5, permukaan virus menyatu dengan membran sel, yang memungkinkan masuk ke dalam limfosit T-helper. Setelah integrasi dalam genom inang, provirus HIV terbentuk dan kemudian mengikuti transkripsi dan produksi mRNA virus. Protein struktural HIV dibuat dan dirangkai di dalam sel inang. Bakal virus dari sel inang dapat melepaskan jutaan partikel HIV yang dapat menginfeksi sel lain (Vaillant and Gulick, 2022).

### **1) Infeksi Primer**

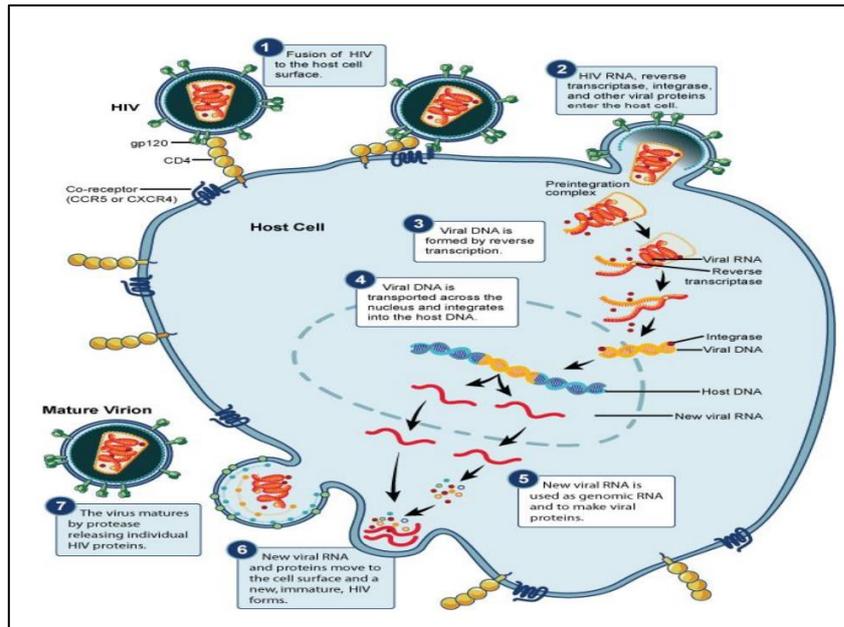
Setelah transmisi awal, virus menginfeksi sel CD4+, terutama limfosit T, monosit, dan sel dendritik yang berasal dari sumsum tulang. Sistem limfoid adalah tempat utama pembentukan dan penyebaran infeksi HIV. Jaringan limfoid yang berhubungan dengan pencernaan (*GALT/The gut-associated lymphoid tissue*) berperan dalam pembentukan infeksi dan deplesi awal sel T memori CD4+. (J. Larry Jameson et al, 2020).

### **2) Infeksi Kronis dan Persisten**

Meskipun respons imun masih kuat setelah infeksi primer, virus tidak dibersihkan dari tubuh. Sebaliknya, infeksi kronis berkembang dan bertahan selama rata-rata 10 tahun sebelum pasien menjadi sakit secara klinis. Selama periode laten klinis, jumlah sel T CD4+ secara bertahap menurun. Namun, replikasi virus aktif hampir selalu dapat dideteksi sebagai viremia plasma dan jaringan limfoid. Tahap viremia yang stabil (disebut sebagai titik setel virus) pada 6 bulan sampai 1 tahun pasca infeksi memiliki implikasi prognostik yang penting untuk perkembangan penyakit HIV; individu dengan titik setel virus yang rendah pada 6 bulan sampai 1 tahun pasca infeksi akan berkembang menjadi AIDS lebih lambat dibandingkan mereka yang memiliki titik setel yang sangat tinggi. (J. Larry Jameson et al, 2020).

### **3) Penyakit HIV Lanjut**

Pada pasien yang tidak diobati atau pasien dengan replikasi virus yang tidak terkendali, setelah beberapa waktu (seringkali bertahun-tahun), jumlah sel T CD4+ akan turun di bawah tingkat kritis (<200/ul) dan pasien menjadi sangat rentan terhadap penyakit oportunistik. Adanya jumlah sel T CD4+ <200/ul atau penyakit oportunistik didefinisikan sebagai AIDS. Pengendalian viremia plasma dengan terapi antiretroviral yang efektif, terutama mempertahankan *viral load* plasma secara konsisten pada <50 salinan RNA per ml, bahkan pada individu dengan jumlah sel T CD4+ yang rendah, secara dramatis meningkatkan kelangsungan hidup pada tahap ini, termasuk mereka yang jumlah sel T CD4+-nya tidak meningkat secara signifikan sebagai akibat dari terapi. (J. Larry Jameson et al, 2020).



Gambar 1. Siklus Replikasi HIV (Popoola and Awodele, 2016)

## 2.1.5 Manifestasi Klinis Infeksi HIV

### 1) Sindrom HIV (Retroviral) Akut

Sekitar 50-70% orang yang terinfeksi mengalami sindrom akut setelah infeksi primer. Sindrom akut terjadi setelah 3-6 minggu infeksi, dengan beberapa gambaran klinis yang berlangsung selama 1-2 minggu, dan sembuh secara spontan seiring dengan berkembangnya respons imun terhadap HIV dan berkurangnya *viral load* dari kadar puncaknya. Sebagian besar pasien kemudian akan memasuki fase laten secara klinis, meskipun kadang-kadang respons imun memburuk dan gejala klinis berkembang (J. Larry Jameson et al, 2020).

Tabel 1. Temuan Klinis pada Sindrom HIV Akut (J. Larry Jameson et al, 2020)

Temuan Klinis pada Sindrom HIV Akut	
<b>Umum</b>	<b>Neurologi</b>
Demam	Meningitis
Pharyngitis	Encephalitis
Limfadenopati	Neuropati Perifer
Sakit kepala/nyeri retroorbital	Myelopathy
Arthralgia/myalgia	
Lethargy/malaise	<b>Dermatologi</b>
Anoreksia/penurunan berat badan	Ruam makulopapular eritematosa
Mual/muntah/diare	Ulkus mukokutaneus

### 2) Infeksi Asimtomatik

Jangka waktu antara infeksi HIV dan perkembangan penyakit pada orang yang tidak diobati sangat bervariasi; rata-rata diperkirakan 10 tahun. Penyakit HIV

dengan replikasi virus yang aktif biasanya berkembang selama periode tanpa gejala, dan, jika tidak ada terapi antiretroviral kombinasi (cART), jumlah sel T CD4+ selalu turun. Laju perkembangan penyakit berkorelasi langsung dengan kadar RNA HIV dalam plasma. Kadar RNA HIV yang tinggi berkembang menjadi penyakit simptomatik lebih cepat daripada mereka yang memiliki kadar RNA HIV rendah. (J. Larry Jameson et al, 2020).

### **3) Penyakit Simtomatik**

Gejala penyakit HIV dapat timbul kapan saja selama perjalanan infeksi HIV. Secara umum, spektrum penyakit berubah seiring dengan menurunnya jumlah sel T CD4+. Komplikasi infeksi HIV yang lebih serius dan mengancam jiwa terjadi pada pasien dengan jumlah sel T CD4+ <200/ul. Berbagai masalah neurologis, kardiovaskular, ginjal dan hati semakin sering terlihat terkait dengan infeksi HIV. Elemen kunci untuk mengobati komplikasi gejala penyakit HIV, baik primer maupun sekunder, adalah mencapai kontrol yang baik terhadap replikasi HIV melalui penggunaan cART dan memulai profilaksis primer dan sekunder seperti yang diindikasikan (J. Larry Jameson et al, 2020). Berdasarkan gejala klinis, WHO membagi penyakit HIV menjadi 4 stadium klinis.

Tabel 2. Stadium klinis penyakit HIV WHO pada orang dewasa (WHO, 2004); (WHO, 2016)

Stadium Klinis	Simtomatik/Asimtomatik	Karakteristik
<b>Stadium 1</b>	Asimtomatik	- Limfadenopati generalisata persisten
<b>Stadium 2</b>	Simtomatik	- Penurunan berat badan sedang yang tidak dapat dijelaskan (<10% dari perkiraan atau pengukuran berat badan) - Infeksi saluran pernapasan berulang (sinusitis, tonsilitis, otitis media, faringitis) - Herpes zoster - Angular cheilitis - Ulkus mulut berulang - Erupsi pruritus papular - Infeksi jamur kuku - Dermatitis seboroik
<b>Stadium 3</b>	Simtomatik	- Penurunan berat badan yang drastis tanpa penyebab yang jelas (>10% dari perkiraan atau pengukuran berat badan) - Diare kronis lebih dari 1 bulan - Demam persisten (intermiten atau konstan selama lebih dari 1 bulan) - Kandidiasis oral persisten - <i>Oral hairy leukoplakia</i> - <b>TB paru</b> - Infeksi bakteri berat (seperti pneumonia, empyema, pyomyositis, infeksi tulang atau sendi, meningitis, bakteremia) - Stomatitis ulseratif nekrotikans akut, gingivitis atau periodontitis - Anemia yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya (<8 g/dl), neutropenia (<0,5×10 <sup>9</sup> /L) dan/atau trombositopenia kronis (<50×10 <sup>9</sup> /L)
<b>Stadium 4</b>	Simtomatik	- HIV <i>wasting syndrome</i> . - Pneumocystis (jirovecii) pneumonia - Pneumonia bakteri berat berulang - Infeksi herpes simpleks kronis - Kandidiasis esofagus (atau kandidiasis trakea, bronkus, atau paru-paru) - <b>TB ekstra paru</b> - Sarkoma Kaposi - Infeksi cytomegalovirus (retinitis atau infeksi organ lain) - Toxoplasmosis sistem saraf pusat - Ensefalopati HIV - Cryptococcosis ekstra paru, termasuk meningitis - Infeksi mycobacteria non-TB diseminata - <i>Leukoencephalopathies</i> multifokal progresif - Cryptosporidiosis kronis - Isosporiasis kronis - Mycosis diseminata (histoplasmosis ekstra paru, coccidioidomycosis) - Limfoma (serebral atau sel B non-Hodgkin) - Nefropati atau kardiomiopati terkait HIV simtomatik - Septikemia berulang (termasuk Salmonella nontyphoidal) - Karsinoma serviks invasif - Leishmaniasis diseminata atipikal

### 2.1.6 Diagnosis

Tes HIV harus mengikuti prinsip 5 komponen dasar yang telah disepakati secara global, yaitu 5C (*informed consent, confidentiality, counseling, correct test*)

*results, connections to care, treatment, and prevention services*). Diagnosis HIV dapat ditegakkan dengan menggunakan 2 metode pemeriksaan, yaitu pemeriksaan serologi dan virologi.

a) Metode pemeriksaan serologis

Antibodi dan antigen dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis, yaitu:

- *Rapid Immunochromatography Test* (tes cepat)
- EIA (*Enzyme Immunoassay*)

Secara umum, tujuan dari tes cepat dan EIA adalah sama, yaitu mendeteksi antibodi saja (generasi pertama) atau antigen dan antibodi (generasi ketiga dan keempat). Metode *western blot* sudah tidak lagi digunakan sebagai konfirmasi standar diagnosis HIV di Indonesia.

b) Metode pemeriksaan virologis

Tes virologi dilakukan dengan tes DNA HIV dan RNA HIV. Saat ini, tes DNA HIV kualitatif di Indonesia sebagian besar digunakan untuk diagnosis HIV pada bayi. Pada daerah yang tidak memiliki fasilitas tes DNA HIV, tes RNA HIV kuantitatif dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis atau dirujuk ke tempat yang memiliki fasilitas tes DNA HIV dengan menggunakan tetes darah kering (*dried blood spot/DBS*) (Permenkes RI, 2019); (CDC, 2014); (J. Larry Jameson et al, 2020).

### **2.1.7 Terapi Antiretroviral**

Landasan manajemen medis untuk infeksi HIV adalah terapi antiretroviral kombinasi, atau cART. Penekanan replikasi HIV merupakan komponen penting dalam memperpanjang usia serta meningkatkan kualitas hidup pasien infeksi HIV. Obat-obatan yang dilisensikan untuk pengobatan infeksi HIV terbagi ke dalam empat kategori utama yaitu obat yang menghambat enzim transkriptase balik virus; obat yang menghambat enzim protease virus; obat yang menghambat masuknya virus; dan obat yang menghambat enzim integrase virus.

a) Nukleosida/Nukleotida Analog

Agen ini bekerja dengan menyebabkan pemutusan rantai DNA prematur selama transkriptase balik RNA virus menjadi DNA provirus dan harus digunakan bersama dengan agen antiretroviral lainnya. Penggunaan yang paling umum adalah bersama dengan analog nukleosida/nukleotida lain dan penghambat transkriptase balik nonnukleosida atau penghambat protease. Anggota golongan ini adalah Zidovudine (AZT, azidothymidine); Lamivudine;

Emtricitabine (FTC, Emtriva); Abacavir (Ziagen); Tenofovir disoproxil fumarat (Viread); Tenofovir alafenamide (Vemlidy).

b) Penghambat Transkriptase Balik Nonnukleosida

Agen ini mengganggu fungsi transkriptase balik HIV-1 dengan mengikat daerah di luar situs aktif dan menyebabkan perubahan konformasi pada enzim yang membuatnya tidak aktif. Lima anggota kelas ini adalah Nevirapine (Viramune), Delavirdine, Efavirenz (Sustiva), Etravirine (Intelence), dan Rilpivirine (Edurant) yang saat ini tersedia untuk penggunaan klinis. Obat ini dilisensikan untuk dipakai bersama dengan antiretroviral lain.

c) Inhibitor Protease

Obat adalah penghambat enzim protease HIV-1 yang ampuh dan selektif serta aktif dalam kisaran nanomolar. Seperti golongan obat antiretroviral lainnya, protease inhibitor hanya boleh digunakan bersama dengan obat antiretroviral lainnya. Anggota kelas ini adalah Ritonavir (Norvir); Atazanavir (Reyataz); Darunavir (Prezista).

d) Penghambat Masuknya HIV

Agen ini bekerja dengan cara mengganggu pengikatan HIV pada reseptor atau koreseptor atau dengan mengganggu proses fusi. Berbagai molekul kecil yang berikatan dengan koreseptor HIV-1 saat ini sedang dalam uji klinis. Obat pertama dalam kelas ini yang dilisensikan adalah penghambat fusi Enfuvirtide dan penghambat masuknya Maraviroc. Anggota kelas ini adalah Enfuvirtide (Fuzeon); Maraviroc (Selzentry); Ibalizumab (Trogarzo).

e) Penghambat Integrase HIV

Obat ini mengganggu integrasi DNA virus ke dalam genom sel inang. Obat pertama dalam golongan ini, Raltegravir (Isentress), disetujui pada tahun 2007. Tiga penghambat integrase lain yang dilisensikan adalah Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir, hanya tersedia dalam kombinasi dengan Cobicistat, Tenofovir, dan Emtricitabine (Stribild); dan Bictegravir, hanya tersedia dalam kombinasi dengan Tenofovir Alafenamide dan Emtricitabine (Biktarvy), (J. Larry Jameson et al, 2020); (Permenkes RI, 2019).

## 2.2 Tuberkulosis (TB)

### 2.2.1 Definisi

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan tahan asam sehingga

sering dikenal sebagai basil tahan asam (BTA). Sebagian besar kuman TB menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, bakteri ini juga dapat menginfeksi organ lain (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar getah bening, tulang, dan organ ekstra paru lainnya. (Kemenkes RI, 2019).

### **2.2.2 Epidemiologi**

Dampak yang paling nyata pada TB dari pandemi COVID-19 adalah penurunan besar secara global pada jumlah orang yang baru didiagnosis TB dan dilaporkan pada tahun 2020, dibandingkan tahun 2019. Setelah peningkatan yang besar antara tahun 2017 dan 2019, terjadi penurunan sebesar 18% antara tahun 2019 dan 2020, dari 7,1 juta menjadi 5,8 juta (WHO, 2021a). Tapi pada tahun 2021, WHO melaporkan bahwa estimasi jumlah penderita TB secara global sebanyak 10,6 juta kasus atau naik sekitar 600.000 kasus. Dari total 10,6 juta kasus tersebut, terdapat 6 juta kasus adalah pria dewasa, kemudian 3,4 juta kasus adalah wanita dewasa dan 1,2 juta kasus adalah anak-anak (WHO, 2022).

Indonesia berada pada posisi kedua dengan jumlah penderita TB terbanyak di dunia setelah India, diikuti oleh China, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh dan Republik Demokratik Kongo secara berurutan. Pada tahun 2020, Indonesia berada pada posisi ketiga dengan beban jumlah kasus terbanyak, hal ini menjelaskan kasus TB di Indonesia tidak lebih baik. Diperkirakan terdapat 969.000 kasus TB. Angka ini naik 17% dari tahun 2020, yaitu sebanyak 824.000 kasus. Insiden kasus TB di Indonesia adalah 354 per 100.000 penduduk. Disrupsi akibat pandemi Covid-19 sejak tahun 2020 diprediksi menyebabkan kemunduran pencapaian hingga 5-8 tahun. Angka kematian akibat TB mencapai 150.000 kasus, naik 60% dari tahun 2020 yang sebanyak 93.000 kasus kematian, dengan tingkat kematian sebesar 55 per 100.000 penduduk (WHO, 2022).

### **2.2.3 Etiologi dan Transmisi**

Penyebab TB adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) dan ditularkan ke manusia melalui transmisi udara. TB ditularkan dari manusia ke manusia melalui udara melalui droplet nukleus (<5 mikron) yang dikeluarkan ketika seseorang yang terinfeksi TB paru atau TB laring mengalami batuk, bersin, atau berbicara. Percikan droplet nukleus juga dapat dikeluarkan ketika pasien TB paru menjalani prosedur pemeriksaan yang menghasilkan produk aerosol seperti

induksi sputum, bronkoskopi, dan juga saat penanganan lesi atau pemrosesan jaringan di laboratorium (Kemenkes RI, 2019).

Percikan mikroba, yang merupakan partikel kecil berdiameter 1 - 5  $\mu\text{m}$ , dapat mengandung 1-5 basil, sangat menular, dan dapat bertahan hidup di udara hingga 4 jam. Karena ukurannya yang kecil, mereka memiliki kemampuan untuk mencapai ruang alveolar di paru-paru, tempat bakteri bereplikasi. Ada 3 faktor yang menentukan penularan *M. tuberculosis*:

- 1) Jumlah organisme yang menyebar ke udara.
- 2) Konsentrasi organisme di udara, yang ditentukan oleh volume ruang dan ventilasi.
- 3) Lamanya seseorang menghirup udara yang terkontaminasi.

Sekali batuk dapat melepaskan hingga 3.000 partikel mikroba dan sekali bersin dapat melepaskan hingga 1 juta partikel mikroba. Dosis yang diperlukan untuk terjadinya infeksi TB adalah 1 hingga 10 basil. Kasus TB ekstra paru hampir selalu tidak menular, kecuali jika pasien juga menderita TB paru. Individu dengan TB laten tidak menular, karena bakteri tidak bereplikasi dan tidak dapat menular ke organisme lain (Kemenkes RI, 2019).

Penularan TB terjadi di ruangan gelap dan minim ventilasi di mana percik renik dapat bertahan di udara dalam waktu yang lama. Sinar matahari langsung dapat membunuh basil tuberkel dengan cepat, tetapi bakteri akan bertahan hidup lebih lama dalam kondisi gelap. Kontak erat dalam waktu lama dengan orang yang terinfeksi meningkatkan risiko penularan. Orang dengan kondisi imunodefisiensi lebih rentan terkena penyakit TB aktif daripada orang dengan sistem imun yang normal. Sekitar 50-60% orang HIV-positif yang terinfeksi TB akan berkembang menjadi TB aktif. (Kemenkes RI, 2019).

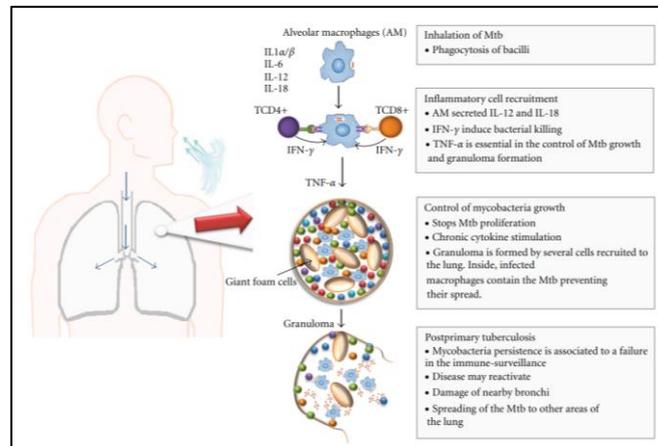
#### **2.2.4 Faktor risiko TB**

Kelompok yang memiliki risiko tinggi terkena penyakit TB adalah:

- Orang dengan HIV-positif dan penyakit yang mengganggu sistem imun lainnya
- Orang yang mengonsumsi obat penekan sistem imun dalam jangka waktu yang lama
- Perokok
- Konsumsi alkohol yang tinggi
- Anak-anak berusia < 5 tahun dan lansia
- Memiliki kontak erat dengan orang penyakit TB aktif

- Tinggal di tempat dengan risiko tinggi infeksi TB (misalnya lembaga pemsayarakatan, fasilitas perawatan jangka panjang)
- Petugas kesehatan (Kemenkes RI, 2019)

## 2.2.5 Patogenesis TB



Gambar 2. Patogenesis TB (Zuiga et al., 2012)

Setelah terhirup, basil dibawa ke cabang trakea bronkial dan disimpan di bronkiolus respiratorik atau alveoli, di mana basil tersebut dicerna oleh makrofag alveolar yang menghasilkan respons non-spesifik terhadap basil. Jika basil bertahan hidup melewati mekanisme pertahanan awal, basil dapat berkembang biak di dalam makrofag. Bakteri kemudian akan merusak makrofag dan melepaskan produk seperti basil tuberkel dan kemokin yang akan menstimulasi respons imun. Sebelum imunitas seluler terbentuk, basil tuberkel akan menyebar melalui sistem limfatik ke kelenjar getah bening hilus, masuk ke dalam aliran darah dan menyebar ke organ-organ lain (Kemenkes RI, 2019); (Zuiga *et al.*, 2012).

### 1) TB primer

Infeksi primer terjadi pada saat pertama kali terpapar basil tuberkel. Hal ini biasanya terjadi pada anak-anak, oleh karena itu disebut TB anak. Namun, infeksi ini dapat terjadi pada usia berapa pun pada individu yang belum pernah terpapar *M. tuberculosis*. Setelah bakteri bereplikasi di dalam makrofag. Makrofag dan monosit bereaksi terhadap kemokin yang dihasilkan dan bermigrasi menuju fokus infeksi dan membentuk respon imun. Area inflamasi ini kemudian disebut sebagai fokus Ghon. Basil dan antigen kemudian bermigrasi keluar dari fokus Ghon melalui jalur limfatik ke kelenjar limfa hilus dan membentuk kompleks Ghon. Area inflamasi di dalam fokus Ghon digantikan oleh jaringan fibrotik dan kalsifikasi, berisi

makrofag yang mengandung basil yang terisolasi dan akan mati jika sistem imun inang adekuat. Beberapa basil tetap tidak aktif di dalam fokus Ghon selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, yang dikenal sebagai "kuman laten". Pada beberapa kasus, respons imun tidak cukup kuat untuk menghambat multiplikasi bakteri dan basil akan menyebar dari sistem limfatik ke aliran darah lalu menyebar ke seluruh tubuh, menyebabkan penyakit TB aktif dalam beberapa bulan. (Kemenkes RI, 2019).

## 2) TB pasca primer

TB pasca-primer adalah pola penyakit pada inang yang sebelumnya pernah terinfeksi bakteri TB. Kondisi ini terjadi setelah periode laten yang memakan waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah infeksi primer. Hal ini dapat disebabkan oleh aktivasi kuman laten atau infeksi ulang. Penyakit ini terjadi karena respons sistem imun inang melemah akibat infeksi HIV. Infeksi ulang terjadi ketika seseorang yang pernah mengalami infeksi primer terpapar kembali karena kontak dengan orang yang terinfeksi penyakit TB aktif. Ciri-ciri TB pasca-primer adalah adanya kavitas pada lobus superior paru dan kerusakan paru yang luas. Pemeriksaan sputum positif dan tidak ada limfadenopati intra torakal (Kemenkes RI, 2019).

### **2.2.6 Gejala klinis TB paru**

Gejala penyakit TB tergantung dari lokasi lesi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis berupa batuk  $\geq$  2 minggu; berdahak; dahak dapat bercampur darah; disertai nyeri dada dan sesak napas. Gejala lain termasuk malaise; penurunan berat badan; penurunan nafsu makan; menggigil; demam dan keringat malam (Kemenkes RI, 2019).

### **2.2.7 Klasifikasi TB**

#### **1) Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomis**

- a. TB paru adalah kasus TB yang melibatkan parenkim paru atau trakeobronkial. TB milier diklasifikasikan sebagai TB paru karena lesi terjadi di paru. Pasien dengan TB paru dan TB ekstra paru harus diklasifikasikan sebagai kasus TB paru.
- b. TB ekstra paru adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitourinari, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. Kasus TB ekstra paru dapat

ditegakkan secara klinis atau histologis setelah upaya maksimal dengan konfirmasi bakteriologis.

## **2) Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan**

- a. Kasus baru adalah pasien yang belum pernah menerima OAT sebelumnya atau riwayat menerima OAT kurang dari 1 bulan (< 28 dosis jika menggunakan obat program).
- b. Kasus dengan riwayat pengobatan adalah pasien yang telah menerima OAT selama 1 bulan atau lebih (>28 dosis jika menggunakan obat program). Kasus-kasus ini diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan hasil pengobatan terakhir sebagai berikut:
  - Kasus kambuh adalah pasien yang sebelumnya telah menerima OAT dan dinyatakan sembuh atau menyelesaikan pengobatan pada akhir pengobatan dan saat ini didiagnosis mengalami episode ulang TB (karena reaktivasi atau episode baru akibat infeksi ulang).
  - Kasus pengobatan setelah gagal adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan gagal pada akhir pengobatan.
  - Kasus *loss to follow up* adalah pasien yang telah menerima OAT selama 1 bulan atau lebih dan tidak melanjutkan selama lebih dari 2 bulan berturut-turut dan dinyatakan *loss to follow up* sebagai hasil pengobatan.
  - Kasus lain-lain adalah pasien sebelumnya pernah menerima OAT dan hasil akhir pengobatan tidak diketahui atau tidak didokumentasikan.
  - Kasus dengan riwayat pengobatan tidak diketahui adalah pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan sebelumnya sehingga tidak dapat dimasukkan dalam salah satu kategori di atas (Kemenkes RI, 2019).

## **3) Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat**

- a) Monoresisten: resistensi terhadap salah satu jenis OAT lini pertama.
- b) Poliresisten: resistensi terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain isoniazid (H) dan Rifampicin (R) secara bersamaan.
- c) *Multidrug resistant* TB (TB MDR): minimal resisten terhadap isoniazid (H) dan Rifampicin (R) secara bersamaan.
- d) *Extensive drug resistant* (TB XDR): TB-MDR yang juga resisten terhadap salah satu OAT golongan Fluoroquinolone dan salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamycin, Capreomycin, dan Amikacin).

- e) Resisten Rifampisin (TB RR): terbukti resistan terhadap Rifampicin baik menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotipe (konvensional), dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi. Termasuk dalam kelompok TB RR adalah semua bentuk TB MR, TB PR, TB MDR dan TB XDR yang terbukti resistan terhadap Rifampicin (Kemenkes RI, 2019).

#### **4) Klasifikasi berdasarkan status HIV**

- a. Kasus TB/HIV-positif adalah kasus TB yang terkonfirmasi bakteriologis atau didiagnosis klinis pada pasien dengan hasil tes HIV-positif, baik pada saat diagnosis TB atau bukti bahwa pasien tersebut terdaftar dalam registrasi HIV (registrasi pra-ART atau registrasi ART).
- b. Kasus TB HIV-negatif adalah kasus TB yang terkonfirmasi bakteriologis atau didiagnosis klinis pada pasien yang memiliki hasil tes HIV negatif pada saat diagnosis TB. Jika pasien ini ditemukan positif HIV di kemudian hari, klasifikasi mereka harus disesuaikan.
- c. Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui adalah kasus TB yang terkonfirmasi bakteriologis atau didiagnosis klinis yang tidak memiliki hasil tes HIV dan tidak memiliki bukti dokumentasi bahwa mereka terdaftar dalam registrasi HIV. Jika pasien ini ditemukan positif HIV di kemudian hari, klasifikasi mereka harus disesuaikan kembali (Kemenkes RI, 2019).

#### **2.2.8 Diagnosis TB**

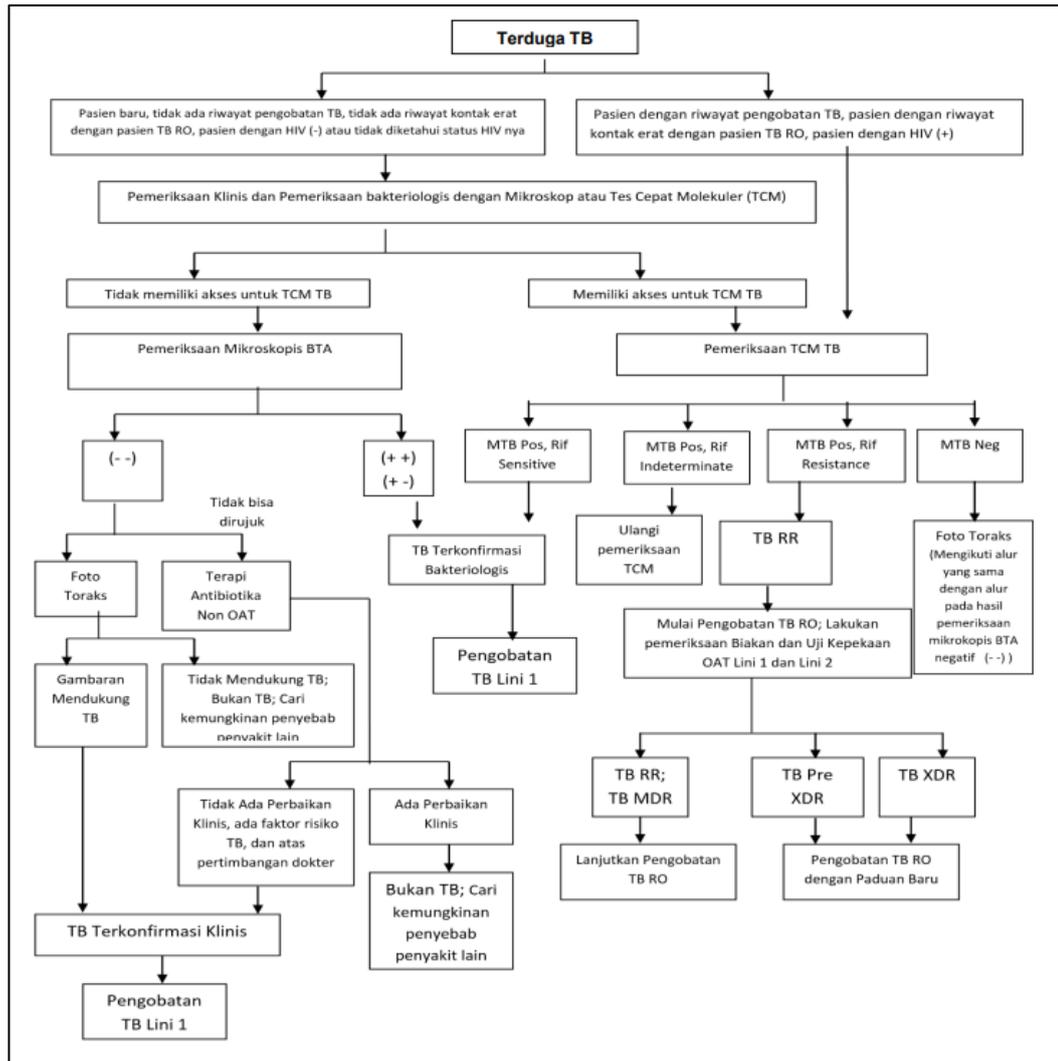
Semua pasien terduga TB harus menjalani pemeriksaan bakteriologis untuk konfirmasi penyakit TB. Pemeriksaan bakteriologis mengacu pada pemeriksaan apusan dari sediaan biologis (dahak atau spesimen lainnya). Di daerah dengan laboratorium yang terpantau melalui sistem pemantauan kualitas eksternal, kasus TB paru BTA positif ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan BTA positif dari setidaknya satu spesimen. Di daerah dengan laboratorium yang tidak terpantau kualitasnya, definisi kasus TB paru BTA positif adalah bila terdapat minimal dua spesimen dengan hasil BTA positif (Kemenkes RI, 2019).

WHO merekomendasikan kultur dan uji kepekaan minimal terhadap rifampisin dan isoniazid. Pertama, metode konvensional uji kepekaan obat dan pemeriksaan kultur *M. tuberculosis* dapat dilakukan dengan menggunakan 2 jenis media padat (Lowenstein Jensen/LJ atau Ogawa) dan media cair MGIT

(*Mycobacterium Growth Indicator Tube*). Kedua, tes cepat kepekaan obat (tes diagnostik molekuler cepat). Tes molekuler untuk mendeteksi DNA *M. tuberculosis* saat ini merupakan metode tes tercepat yang dapat dilakukan di Indonesia. WHO merekomendasikan tes molekuler dengan metode molekuler *line probe assay* (LPA) dan tes cepat molekuler (TCM), secara langsung pada spesimen sputum (Kemenkes RI, 2019).

TCM dapat mendeteksi *M. tuberculosis* dan gen resisten rifampisin (*rpoB*) dalam sputum dalam waktu kurang lebih 2 jam. Konfirmasi hasil tes kepekaan OAT dengan metode konvensional masih digunakan sebagai standar emas. Penggunaan TCM tidak dapat menyingkirkan metode kultur dan uji kepekaan konvensional yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis definitif TB, terutama pada pasien dengan pemeriksaan mikroskopis apusan BTA negatif, dan uji kepekaan OAT untuk mengetahui resistensi OAT selain rifampisin (Kemenkes RI, 2019).

Jika pengeluaran sputum secara spontan tidak berhasil, induksi sputum atau prosedur invasif seperti bronkoskopi atau torakoskopi dapat dilakukan. Tes tambahan untuk semua pasien TB yang dikonfirmasi secara bakteriologis dan didiagnosis secara klinis adalah tes HIV dan gula darah. Tes lain dilakukan sesuai indikasi seperti fungsi hati, fungsi ginjal, dan lain-lain (Kemenkes RI, 2019).



Gambar 3. Alur diagnosis TB (Kemenkes RI, 2019)

### 2.2.9 Pengobatan TB

Tahapan pengobatan TB terdiri dari 2 tahap, yaitu:

- 1) **Tahap awal.** Pengobatan diberikan setiap hari. Kombinasi pengobatan pada tahap ini adalah untuk mengurangi jumlah kuman dan meminimalkan pengaruh sejumlah kecil kuman yang mungkin telah menjadi resisten sebelum pasien menerima pengobatan. Pengobatan awal pada semua pasien baru harus diberikan selama 2 bulan. Secara umum, dengan pengobatan yang teratur dan tanpa adanya komplikasi, penularan akan sangat berkurang setelah 2 minggu pertama pengobatan.
- 2) **Tahap lanjutan.** Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa kuman yang masih ada di dalam tubuh, terutama kuman yang persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah kekambuhan. Durasi

pengobatan tahap lanjutan adalah 4 bulan. Pada tahap lanjutan, obat harus diberikan setiap hari.

Tabel 3. Dosis rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa (Kemenkes RI, 2019)

Nama Obat	Dosis Rekomendasi Harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide	25 (20-30)	-	53 (30-40)	-
Ethambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomycin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

Regimen standar yang direkomendasikan WHO untuk kasus baru TB paru adalah 2RHZE/4RH. Pasien dengan TB paru harus menerima regimen 2RHZE/4RH selama 6 bulan. TB ekstra paru biasanya membutuhkan durasi pengobatan lebih dari 6 bulan.

Tabel 4. Paduan obat standar pasien TB kasus baru (Kemenkes RI, 2019)

Fase Intensif	Fase Lanjutan
RHZE 2 bulan	RH 4 bulan

### 2.3 Koinfeksi HIV/TB

Infeksi HIV meningkatkan kerentanan seseorang terhadap infeksi M. tuberculosis. HIV meningkatkan risiko perkembangan infeksi M. tuberculosis menjadi TB aktif (Permenkes RI, 2019). Sekitar 50-60% orang HIV-positif yang terinfeksi TB akan menjadi penderita TB aktif (Kemenkes RI, 2019). Risiko ini meningkat dengan meningkatnya immunosupresi. HIV tidak hanya meningkatkan risiko tetapi juga perkembangan dari infeksi baru atau infeksi TB laten menjadi penyakit TB. (Permenkes RI, 2019).

Koinfeksi HIV dan TB adalah permasalahan yang sangat sering terjadi. TB adalah penyebab utama kematian terbesar pada orang dengan HIV-positif, dan di daerah dengan prevalensi tinggi. Patogen HIV dan TB berinteraksi, menimbulkan gejala klinis yang cepat dan kematian dini. Infeksi TB mengakibatkan penurunan berat badan sekunder. Penurunan berat badan adalah ciri khas pada hampir 50% kasus TB, dan seperempatnya mengalami anoreksia yang berkepanjangan (Sashindran and Thakur, 2018).

Swaminathan dkk mempelajari status gizi subyek HIV-positif dengan TB (n=174) dan orang HIV-positif tanpa TB (n=488). Para peneliti membandingkan

status gizi mereka dengan status gizi orang HIV-negatif dengan status sosioekonomi yang sama (n=160). Ditemukan bahwa 50% dari subyek HIV-positif dengan TB dan sepertiga dari subyek HIV-positif tanpa TB memiliki BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>. Selain itu, subjek HIV-positif dengan dan tanpa TB memiliki lingkaran atas, lingkaran pinggul, dan lingkaran pinggang yang lebih rendah dibandingkan dengan individu HIV-negatif. Orang HIV-positif dengan TB tetap memiliki berat badan yang kurang bahkan setelah pengobatan TB yang memadai, menunjukkan dampak negatif TB terhadap status gizi serta efek sinergis koinfeksi HIV/TB dalam memperburuk malnutrisi (Swaminathan et al., 2008). Selain itu, malnutrisi merupakan faktor risiko untuk infeksi TB primer dan juga perkembangan menjadi penyakit aktif (Getahun et al., 2010).

TB adalah ancaman kesehatan yang serius, terutama bagi orang yang hidup dengan HIV. Orang dengan HIV lebih rentan terhadap TB dibandingkan orang tanpa HIV. Tanpa pengobatan, seperti infeksi oportunistik lainnya, HIV dan TB bekerja sama untuk mempercepat penurunan fungsi imunitas dan mengakibatkan kematian dini jika tidak diobati.

- Seseorang dengan infeksi TB laten yang tidak diobati dan infeksi HIV akan lebih mungkin berkembang menjadi penyakit TB selama hidupnya dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV.
- Di antara orang dengan infeksi TB laten, infeksi HIV adalah faktor risiko terkuat yang diketahui untuk berkembang menjadi penyakit TB.
- Orang yang memiliki infeksi HIV dan penyakit TB memiliki kondisi yang disebut AIDS.

Orang yang terinfeksi HIV memiliki infeksi TB laten atau penyakit TB yang dapat diobati secara efektif. Langkah pertama adalah memastikan bahwa ODHA dites untuk infeksi TB. Jika ditemukan memiliki infeksi TB, tes lebih lanjut diperlukan untuk menyingkirkan penyakit TB. Langkah selanjutnya adalah memulai pengobatan untuk infeksi TB laten atau penyakit TB berdasarkan hasil tes (CDC, 2016); (Bruchfeld, Correia-Neves and Kallenius, 2015).

## **2.4 Malnutrisi pada HIV/AIDS dan TB**

Malnutrisi adalah istilah yang mengacu pada kelebihan atau kekurangan gizi atau keduanya. Gizi kurang merujuk pada keadaan di mana status gizi tidak optimal, sehingga mengganggu kesehatan dan pertumbuhan. Kekurangan gizi diakibatkan oleh penyakit yang menghambat asupan nutrisi dan metabolisme, atau

akibat asupan makronutrien, mikronutrien, atau keduanya yang tidak memadai. Kekurangan gizi umumnya dikaitkan dengan penyakit dan infeksi seperti gangguan pencernaan dan malabsorpsi, pneumonia, HIV dan TB. (WHO, 2013).

#### 2.4.1 Malnutrisi pada HIV/AIDS

HIV/AIDS dan malnutrisi merupakan kombinasi mematikan yang saling terkait. Malnutrisi meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dengan menyebabkan disfungsi sistem imun melalui berbagai cara. Status imun yang rendah dapat memperkuat replikasi HIV dan mempercepat perkembangan penyakit HIV menjadi AIDS. Malnutrisi meningkatkan risiko kematian saat memulai ART pada ODHA, dan HIV/AIDS yang tidak diobati. HIV/AIDS yang tidak diobati dikaitkan dengan status imun yang terganggu yang membuat pasien rentan terhadap infeksi oportunistik. TB adalah infeksi yang paling banyak terjadi pada pasien HIV. Selain TB, infeksi umum seperti pneumonia, meningitis, dan malaria juga sering terjadi pada pasien-pasien ini. Infeksi dan inflamasi kronis yang disebabkan oleh infeksi HIV menekan selera makan, meningkatkan katabolisme otot dan meningkatkan terjadinya malnutrisi (Sashindran and Thakur, 2018).

Gejala dan penyakit yang umumnya disebabkan oleh infeksi HIV memiliki konsekuensi gizi yang dapat menyebabkan malnutrisi, termasuk anoreksia, diare, demam, mual dan muntah, sariawan, dan anemia. Gambar berikut ini menunjukkan hubungan antara status gizi, infeksi HIV dan dampaknya terhadap fungsi imun (WHO, 2004).



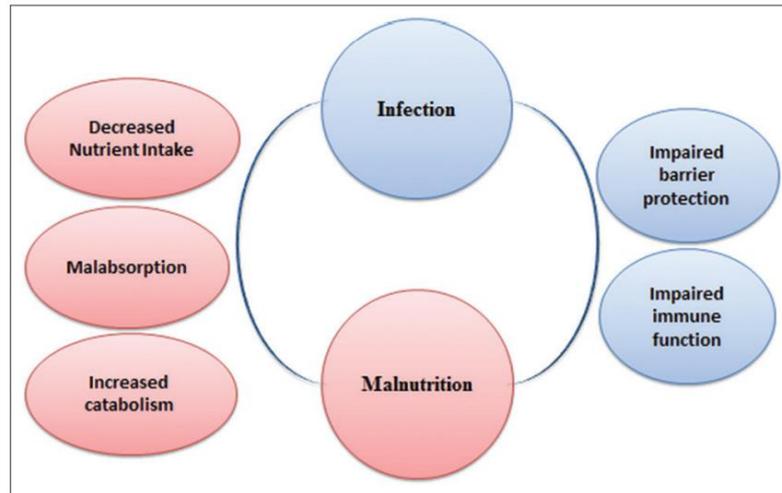
Gambar 4. Gizi dan imunitas pada HIV (Kemenkes RI, 2014); (WHO, 2004).

#### 2.4.2 Malnutrisi pada TB

Infeksi dan status nutrisi saling memengaruhi. Infeksi dapat memengaruhi status nutrisi dan nutrisi yang menurun dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Nutrisi dan infeksi terkait satu sama lain dalam beberapa aspek. Pertama, nutrisi memengaruhi perkembangan sistem imun tubuh manusia. Selain itu, nutrisi dapat memengaruhi munculnya penyakit infeksi. Dalam kasus hubungan antara malnutrisi dan infeksi, sejumlah besar penelitian telah menggambarkan interaksi dua arah antara malnutrisi dan infeksi (Farhadi and Ovchinnikov, 2018).

Hubungan antara TB dan kekurangan gizi telah lama diketahui. TB memperburuk kekurangan gizi dan kekurangan gizi melemahkan imunitas, sehingga meningkatkan kemungkinan TB laten berkembang menjadi penyakit aktif. Kebanyakan individu dengan TB aktif berada dalam keadaan katabolik dan mengalami penurunan berat badan, dan beberapa menunjukkan tanda-tanda kekurangan vitamin dan mineral. Penurunan berat badan pada penderita TB dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain asupan makan berkurang karena kehilangan selera makan, mual dan sakit perut; kehilangan nutrisi dari muntah dan diare dan perubahan metabolisme yang disebabkan oleh penyakit (WHO, 2013).

Pada pasien TB kekurangan gizi sering dikarenakan asupan protein yang kurang optimal, katabolisme otot yang disebabkan oleh inflamasi selama infeksi, dan gejala gastrointestinal yang disebabkan oleh protein fase akut, seperti kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi (Télez-Navarrete *et al.*, 2021). Secara umum, malnutrisi memengaruhi respon imun seluler yang penting pada TB. Malnutrisi memberikan dampak menurunkan imunitas sehingga rentan terkena infeksi yang akan berakibat mudah terserang penyakit yang selanjutnya berakibat kehilangan energi (Kemenkes, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Podewils dkk melaporkan bahwa malnutrisi pada pasien MDR-TB dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi (Podewils *et al.*, 2011). Indeks massa tubuh (IMT) rendah ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) dan penambahan berat badan yang tidak memadai dengan pengobatan TB dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dan kekambuhan TB dan dapat menjadi indikasi keparahan TB, respons pengobatan yang buruk dan/atau adanya kondisi komorbiditas lainnya (WHO, 2013).



Gambar 5. Hubungan Malnutrisi dan Infeksi (Farhadi and Ovchinnikov, 2018)

## 2.5 Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)

Sebagai penanda inflamasi, monosit dan makrofag memainkan peran utama dalam membersihkan sel-sel mati atau abnormal, dan dengan demikian, peningkatan jumlah sel-sel ini menunjukkan inflamasi atau nekrosis jaringan. Makrofag jarang terdapat dalam darah tepi, tetapi saat monosit dalam perjalanan menuju ke tempat inflamasi dapat menunjukkan beberapa karakteristik aktivasi seperti peningkatan regulasi penanda permukaan sel tertentu. Monositosis (peningkatan monosit dalam darah perifer) dapat terjadi baik pada inflamasi akut maupun kronis (Germolec *et al.*, 2018).

Monosit dari sumsum tulang dilepaskan ke dalam aliran darah untuk bersirkulasi selama 1-3 hari, dan kemudian bermigrasi ke jaringan sistemik dan berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik. Monosit dan sel yang berdiferensiasi memiliki tiga fungsi utama dalam respon imun yaitu fagositosis, presentasi antigen, dan produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ . Pada imunitas bawaan, monosit bermigrasi ke jaringan atau kelenjar getah bening yang terinfeksi dan kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag yang melakukan fagositosis mikroorganisme dan mengais debris seluler, serta matur menjadi TNF- $\alpha$  dan *inducible NO synthase* (iNOS) yang menghasilkan sel dendritik dengan ukuran dan karakteristik monosit. Sementara dalam imunitas adaptif, monosit bertindak sebagai sel penyaji antigen untuk memperoleh antigen di jaringan perifer dan melestarikan serta memproses peptida antigenik. Setelah bermigrasi ke kelenjar getah bening, monosit menyajikan antigen ke sel T naif, mempromosikan aktivasi mereka, ekspansi klonal, dan diferensiasi (Cheng *et al.*, 2022). Monosit

adalah komponen penting dari respon imun bawaan yang bertindak sebagai penghubung ke sistem imun adaptif melalui presentasi antigen ke limfosit. Jadi faktor apa pun yang mengganggu fungsi atau jumlah relatif dari kedua jenis sel berpotensi memengaruhi respons individu terhadap infeksi (Wang *et al.*, 2015).

Limfosit merupakan efektor utama dari imunitas adaptif yang memfasilitasi pengenalan imun spesifik patogen, produksi memori imun, dan regulasi homeostasis imun inang. Limfosit melakukan fungsi pengaturan atau perlindungan dalam imunitas adaptif, limfosit yang berkurang menunjukkan kondisi umum yang buruk dan stres fisiologis (Cheng *et al.*, 2022). Infiltrasi limfosit sering merupakan gambaran yang menonjol pada inflamasi kronis. Limfosit T dan B dapat bertindak sebagai efektor spesifik sitotoksitas, sekresi antibodi/sitokin yang berpartisipasi dalam kerusakan jaringan atau perekrutan sel inflamasi (Germolec *et al.*, 2018).

MLR adalah jumlah monosit absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut dan telah terbukti menjadi parameter hematologi dan inflamasi baru, berhubungan dengan berbagai penyakit, seperti *community-acquired pneumonia* (CAP), axial spondylarthritis, dan angiografi koroner, serta respon inflamasi sistemik, yang mencerminkan status imun abnormal penyakit (Cheng *et al.*, 2020). Meta analisis yang dilakukan oleh Cheng dkk melaporkan bahwa MLR meningkat pada pasien depresi versus kontrol (Cheng *et al.*, 2022). *Cut off point* adalah 0.378 (Choudhary *et al.*, 2019).

MLR normal terganggu oleh infeksi *M. tuberculosis*. Dilaporkan bahwa infeksi *M. tuberculosis* dapat mengubah himpunan bagian dari stem sel *hematopoietic* (Baldrige *et al.*, 2010) atau secara langsung menginfeksi stem sel mesenkim sumsum tulang (Das *et al.*, 2013). MLR terbukti memprediksi perkembangan penyakit TB pada anak-anak dan orang dewasa (Naranbhai, Moodley, *et al.*, 2014); (Naranbhai, Kim, *et al.*, 2014); (Naranbhai, Hill, *et al.*, 2014). Dalam kohort anak-anak Afrika Selatan dan Botswana yang terinfeksi HIV dan terpajan HIV, peningkatan MLR pada usia 3-4 bulan dapat memperkirakan timbul penyakit TB pada usia 2 tahun (Naranbhai, Kim, *et al.*, 2014). Pada wanita Afrika yang terinfeksi HIV, peningkatan MLR selama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko insiden penyakit TB selama 18 bulan pasca persalinan. (Naranbhai, Moodley, *et al.*, 2014). Sedikit yang diketahui tentang kinerja diagnostik MLR, tetapi seorang peneliti Italia pada orang dewasa tanpa HIV menemukan bahwa batas MLR > 0,285 memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi

(masing-masing 91% dan 94%) untuk mengidentifikasi pasien dengan TB yang dikonfirmasi dengan kultur (La Manna *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Choudhary dkk, melaporkan bahwa MLR darah dapat membedakan anak-anak terinfeksi HIV yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit TB paru yang dikonfirmasi secara mikrobiologis dari anak-anak bukan TB. MLR darah dapat menjadi alat diagnostik yang berguna untuk penyakit TB di tempat di mana konfirmasi bakteriologis sulit diperoleh. MLR juga dapat dievaluasi sebagai komponen algoritma diagnostik klinis masa depan dan/atau biomarker untuk respon pengobatan TB (Choudhary *et al.*, 2019).

## **2.6 Lama Rawat Inap**

Lama rawat inap dapat didefinisikan sebagai jumlah hari pasien rawat inap yang berada di rumah sakit selama satu kali perawatan. Selain menjadi salah satu indikator utama untuk konsumsi sumber daya rumah sakit, lama rawat juga dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang arus pasien melalui unit perawatan rumah sakit dan lingkungan, yang merupakan faktor penting dalam evaluasi fungsi operasional berbagai sistem perawatan. Lama rawat inap sering dianggap sebagai metrik yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi pemanfaatan sumber daya, biaya dan tingkat keparahan penyakit. Di rumah sakit, resiko jatuh, infeksi yang didapat di rumah sakit dan kesalahan pengobatan yang terjadi pada pasien yang layak untuk dipulangkan harus dihindari karena akan memperpanjang lama rawat inap pasien. Mengelola pemulangan secara proaktif sejak awal masuk rumah sakit dan mengurangi lama rawat inap akan membantu melindungi pasien dan rumah sakit dari komplikasi tersebut (Stone *et al.*, 2022).

Lama rawat inap digunakan sebagai penanda kesejahteraan pasien, mencerminkan keparahan penyakit, kualitas perawatan, dan ketersediaan fasilitas perawatan jangka panjang dan menengah. Menurunkan lama rawat inap berpotensi mengurangi biaya perawatan kesehatan, risiko infeksi, dan penyakit yang didapat di rumah sakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Pasien malnutrisi mengalami durasi perawatan yang lama dan terkait dengan peningkatan morbiditas, sehingga meningkatkan masa lama rawat inap (Gupta *et al.*, 2011).

Bukti menunjukkan adanya hubungan antara malnutrisi dengan peningkatan angka mortalitas dan lama rawat inap yang lebih lama pada pasien yang mengalami malnutrisi di rumah sakit. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa intervensi rumah sakit yang berfokus pada malnutrisi dapat mengurangi

angka kematian dan meningkatkan kualitas hidup dibandingkan dengan perawatan biasa pada pasien yang didiagnosis malnutrisi (Uhl *et al.*, 2021).

## **2.7 Terapi Medik Gizi**

### **2.7.1 Terapi Medik Gizi pada HIV/AIDS**

Terapi medik gizi yang adekuat pada ODHA dapat mencegah kurang gizi, meningkatkan daya tahan terhadap infeksi oportunistik, menghambat perkembangan HIV, memperbaiki efektivitas pengobatan dan memperbaiki kualitas hidup. Kebutuhan energi pada ODHA berdasarkan stadium. Stadium 1: kebutuhan energi mengikuti kebutuhan normal dengan memperhatikan gizi seimbang; stadium 2, kebutuhan energi meningkat 10% dari kebutuhan normal; stadium 3-4, kebutuhan energi meningkat 20%-30% (Kemenkes RI, 2014) .

Kebutuhan protein minimal untuk mempertahankan keseimbangan nitrogen adalah 1.4-1.5 g/kgBB (Kemenkes RI, 2014); (Kemenkes, 2019). Demam, sepsis, operasi, trauma dan luka dapat meningkatkan katabolisme protein, sehingga kebutuhan protein perlu ditingkatkan menjadi 1.5 – 2.0 g/kgBB. (Kemenkes, 2019). Kebutuhan karbohidrat adalah 60-75% dari total energi. Kebutuhan berkisar 20-25% dari total energi, lemak dalam makanan berguna untuk meningkatkan jumlah energi, membantu penyerapan vitamin A, D, E dan K.

Kebutuhan vitamin dan mineral dapat diambil dari AKG. Untuk menjamin kebutuhan dalam keadaan tertentu vitamin dan mineral perlu ditambahkan dalam bentuk suplemen (Kemenkes RI, 2014). Selenium memiliki peran fungsional, struktural, dan enzimatik yang sangat penting dalam berbagai protein. Selenium juga penting untuk fungsi imun tubuh yang optimal (Childs, Calder and Miles, 2019). Baum dkk. melaporkan pada orang dewasa yang terinfeksi HIV dan tidak mendapat terapi ARV, suplementasi tunggal yang mengandung multivitamin dan selenium secara signifikan mengurangi risiko penurunan CD4 dan progresivitas ke arah AIDS dan morbiditas (Baum *et al.*, 2013). Pada infeksi HIV, zinc berperan sebagai mikronutrien antioksidan, modulasi respon imun termasuk sel CD4, dan efek menghambat aktivitas HIV terutama dalam proses ekspresi gen, replikasi dan integrasi HIV ke DNA host, menghambat apoptosis. Zinc dapat menghambat peran TNF $\alpha$  dan sitokin pro inflamasi yang mendorong terjadi *wasting syndrome* pada infeksi HIV. Zinc berperan dalam mengikat enzim integrase sehingga menghambat integrasi DNA HIV ke DNA host (Kemenkes, 2019). Baum dkk. melaporkan pemberian suplemen zinc (12 mg pada wanita dan 15 mg pada pria) selama 18

bulan dapat memperlambat kerusakan sistem imun dan mengurangi diare. Penelitian ini juga mendukung suplementasi zinc sebagai terapi tambahan pada pasien dewasa yang terinfeksi HIV dan mengalami kontrol viral load yang buruk (Baum *et al.*, 2013).

### **2.7.2 Terapi Medik Gizi pada TB**

TB berhubungan dengan gangguan metabolisme lemak. Sel adiposit menghasilkan *free fatty acids* (FFA) dan mediator inflamasi (adipokin), seperti *retinol-binding protein 4* (RBP4) dan *asymmetric dimethylarginine* (ADMA). ADMA plasma berbanding terbalik dengan massa lemak visceral, yang bertindak untuk merangsang oksidasi asam lemak (lipolisis) dengan menghambat *nitric oxide synthesis* (NOS) dan menyebabkan penurunan produksi *nitric oxide* (NO). Infeksi M. tb menyebabkan respons inflamasi yang melibatkan pelepasan sitokin inflamasi, yang dapat menyebabkan malnutrisi melalui stimulasi lipolisis dan proteolisis dan peningkatan leptin. FFA serum adalah produk dari pemecahan trigliserida serum dalam kilomikron atau VLDL dan dimobilisasi dari jaringan lemak, terutama ke dalam sirkulasi splanknik dari lemak omental untuk dibawa ke hati. FFA berfungsi sebagai substrat energi dan penyimpanan intraseluler untuk otot dan sel lemak serta menstimulasi glukoneogenesis hati. FFA dalam plasma terikat pada albumin kecuali jika tempat pengikatan terlampaui. FFA serum digunakan dan disintesis oleh M. tb (Taslim *et al.*, 2017).

Pasien dengan TB, status gizi harus dinilai dan harus menerima perawatan serta dukungan nutrisi yang sama seperti individu atau populasi dengan status gizi yang sama, sesuai dengan rekomendasi WHO yang relevan (WHO, 2013).

**Makronutrien.** Review yang dilakukan oleh Grobler dkk, banyak studi menunjukkan bahwa subjek yang menerima suplemen makanan selama pengobatan TB cenderung mengalami kenaikan berat badan dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima suplemen makanan, tetapi peningkatan berat badan tidak dikaitkan dengan peningkatan hasil pengobatan TB (Grobler *et al.*, 2017). Saat ini tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa proporsi energi makanan dari zat gizi makro (misalnya protein, karbohidrat dan lemak) berbeda untuk orang dengan TB aktif dibandingkan dengan yang bukan TB (WHO, 2013). Kebutuhan energi pada pasien TB umumnya diberikan atas dasar kondisi hiperkatabolisme dan malnutrisi yang dialami (sekitar 35-40 kkal/kgBB/hari) (Kemenkes, 2019). Bukti-bukti penelitian untuk proporsi kebutuhan karbohidrat,

protein dan lemak pada pasien TB belum ada. WHO merekomendasikan kebutuhan karbohidrat sekitar 45-65%, protein 15-30%, dan lemak 25-35% (WHO, 2013).

**Kebutuhan mikronutrien.** Diketahui bahwa rendahnya kadar mikronutrien seperti vitamin A, E and D, dan mineral zat besi, seng dan selenium pada pasien yang mulai mendapatkan terapi TB. Suplemen multivitamin dan mineral 1 kali angka kecukupan gizi (AKG) dianjurkan pada pasien malnutrisi sedang sampai berat jika asupan tidak adekuat atau tidak tersedia makanan yang telah difortifikasi zat gizi (WHO, 2013); (Kemenkes, 2019). TB aktif, seperti penyakit menular lainnya, akan meningkatkan kebutuhan energi, dan data tentang tingkat aktual peningkatan kebutuhan energi yang disebabkan oleh infeksi HIV dapat digunakan sebagai panduan (WHO, 2013).

### **2.7.3 Peran Nutrisi pada Sistem Imun dan Inflamasi**

Infeksi akut mudah dikenali dan didiagnosis karena tanda dan gejala yang mencolok seperti demam, leukositosis, pus, dan takikardia. Sebaliknya, pada proses infeksi subklinis, tidak diperhatikan selama bertahun-tahun atau dekade tapi proses inflamasi terus terjadi. Semua infeksi kronis meningkatkan kadar respon imun untuk menghasilkan mediator inflamasi dan diperburuk oleh insufisiensi dan defisiensi nutrisi serta ketidakseimbangan antara kondisi pro oksidan dan antioksidan (Noland, 2017).

**Asupan Protein.** Kasus-kasus dengan status inflamasi yang tinggi, seperti pada lansia atau pada penyakit inflamasi kronis, dapat menyebabkan peningkatan kebutuhan substrat (yaitu protein) untuk mendukung proses antiinflamasi. Oleh karena itu, memenuhi kebutuhan protein tidak hanya untuk mempertahankan massa tanpa lemak, kekuatan, dan fungsi fisik, tetapi juga untuk menangkal inflamasi, oksidasi, dan efek katabolik. Beberapa penelitian telah mengamati bahwa sitokin proinflamasi berbanding terbalik dengan kekuatan otot dan kinerja fisik, yang keduanya secara positif terkait dengan asupan protein yang cukup. Hanya ada sedikit penelitian tentang hubungan antara asupan protein dan biomarker inflamasi, penelitian sebelumnya semuanya bersifat *cross-sectional*, dan sering kali hanya berfokus pada 1 atau 2 biomarker atau pada sumber makanan dengan protein tertentu, daripada total asupan protein. Penelitian yang dilakukan oleh Hruby dan Jacques menunjukkan bahwa asupan protein yang lebih

tinggi, terutama yang bersumber dari makanan nabati, dikaitkan dengan risiko inflamasi yang lebih rendah (Hruby and Jacques, 2019).

**Glutamin.** Asam amino adalah bahan penyusun fundamental yang mendukung kehidupan. Perannya dalam sintesis protein telah didefinisikan dengan baik, tetapi juga berkontribusi pada sejumlah jalur metabolisme intraseluler lainnya, termasuk pembentukan ATP, sintesis nukleotida, dan keseimbangan redoks, untuk mendukung fungsi seluler dan organisme. Sel-sel imun sangat bergantung pada jalur tersebut untuk memperoleh energi dan metabolisme serta memprogram ulang metabolisme mereka saat aktivasi untuk mendukung pertumbuhan, proliferasi, dan fungsi efektor. Metabolisme asam amino memainkan peran kunci dalam pengaturan ulang metabolisme ini, dan mendukung berbagai fungsi sel imun di luar peningkatan sintesis protein (Kelly and Pearce, 2020). Glutamin adalah asam amino yang paling banyak dan paling bermanfaat di dalam tubuh. Selama infeksi dan atau katabolisme yang tinggi, tingkat konsumsi glutamin oleh semua sel imun tubuh serupa atau lebih besar daripada glukosa. Namun, peningkatan permintaan glutamin oleh sel-sel sistem imun, bersama dengan peningkatan penggunaan asam amino ini oleh jaringan lain, seperti hati, dapat menyebabkan defisit glutamin dalam tubuh manusia. Selain itu, salah satu tempat sintesis glutamin yang paling penting, yaitu otot rangka, menurunkan kontribusinya dalam mempertahankan konsentrasi glutamin plasma. Efek ini, secara signifikan berkontribusi pada memburuknya penyakit dan infeksi, dan atau meningkatkan risiko infeksi berikutnya. Glutamin bertindak sebagai substrat energi untuk leukosit dan memainkan peran penting dalam proliferasi sel, aktivitas proses perbaikan jaringan, dan jalur intraseluler yang terkait dengan pengenalan patogen. Glutamin adalah nutrisi penting untuk proliferasi limfosit dan produksi sitokin, aktivitas fagositosis makrofag plus sekresi, dan aktivitas pembersihan bakteri oleh neutrofil. Karen alasan ini, glutamin saat ini merupakan bagian dari protokol suplementasi nutrisi klinis dan/atau direkomendasikan untuk individu yang mengalami penurunan sistem imun tubuh (Cruzat *et al.*, 2018).

**Asupan Lemak.** Lemak adalah substrat energi yang penting dan merupakan penyimpan energi utama dalam tubuh kita. Selain itu, fosfolipid adalah komponen struktural penting dari membran sel termasuk membran plasma dan vakuola serta organel lainnya, hal ini sangat relevan dengan sistem saraf pusat dan perifer. *Fatty acids* (FA) dapat secara nyata memengaruhi fungsi sel, sehingga menimbulkan perubahan pada fungsi organ dan fungsi imun tubuh serta khusus

yang bersifat *specialized pro-resolving lipid mediators* (SPM). Beberapa asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) merupakan prekursor sintesis eicosanoid (prostaglandin, leukotrien, thromboxane). Mediator SPM termasuk molekul turunan omega 3 seperti resolvin, protektin, dan maresin, serta lipoksin turunan asam arakidonat (omega 6) yang mendorong resolusi inflamasi dan jalur lainnya. Selain itu, kolesterol merupakan prekursor untuk sintesis hormon steroid. Dengan demikian, lipid dapat memodulasi proses metabolisme di lokasi lokal, regional, dan jauh (Carpentier and Sobotka, 2019).

**Omega 3.** Beberapa nutrisi yang berperan dalam antiinflamasi antara lain adalah omega 3. Inflamasi adalah suatu kondisi yang berkontribusi terhadap berbagai penyakit manusia. Melibatkan banyak interaksi antara jenis sel dan mediator kimia *Eicosatetraenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) adalah asam lemak omega 3 yang ditemukan dalam minyak ikan dan suplemen minyak ikan. Asam lemak ini sebagian dapat menghambat sejumlah aspek inflamasi termasuk kemotaksis leukosit, ekspresi molekul adhesi dan interaksi adhesi leukosit-endotel, produksi eicosanoid seperti prostaglandin dan leukotrien dari asam lemak omega 6 asam *arachidonate*, produksi sitokin inflamasi, dan reaktivitas limfosit T-helper. Mekanisme yang mendasari aksi antiinflamasi asam lemak omega 3 adalah merubah komposisi asam lemak fosfolipid membran sel, mengganggu susunan lipid, menghambat aktivasi faktor transkripsi pro-inflamasi NF-kB sehingga menurunkan ekspresi gen inflamasi (Calder, 2015).

**Mikronutrien dan Fitonutrien.** Senyawa dalam makanan yang memiliki aktivitas anti-inflamasi dapat membantu meringankan proses inflamasi yang berasal dari penyakit dan pola makan yang tidak sehat. Vitamin D (cholecalciferol) sebenarnya berfungsi sebagai hormon pro dengan peran ganda, termasuk hormon dan modulasi imunitas, efek antiinflamasi dan antitumor, dan dukungan apoptosis (Noland, 2017). Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor inti yang secara langsung dapat memengaruhi ekspresi gen. Kehadiran VDR di sebagian besar sel imun tubuh secara langsung menunjukkan peran penting mikronutrien ini dalam aktivitas sel imun. Lebih lanjut, vitamin *D-activating enzyme 1- $\alpha$ -hydroxylase* (CYP27B1), yang menghasilkan metabolit aktif 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), diekspresikan di banyak jenis sel imun. Pengikatan VDR oleh 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dapat menghasilkan produksi protein antimikroba dan memengaruhi produksi sitokin oleh sel imun (Childs, Calder and Miles, 2019). Selain itu, sebagai mitra nutrisi, hubungan vitamin A (*retinol/retinyl palmitate*) dengan vitamin D

terletak pada berbagi reseptor nuklir RXR dengan reseptor vitamin D (VDR), keduanya membangun efek sinergis. Di alam vitamin A dan D selalu ditemukan bersama-sama (misalnya, hati, kuning telur). Jika salah satu terlalu tinggi atau terlalu rendah, dapat memengaruhi fungsi yang lain (Noland, 2017).

Zinc adalah kofaktor utama untuk lebih dari 300 enzim, banyak di antaranya terlibat dalam proses inflamasi. Zinc intraseluler diperlukan untuk pensinyalan sel di dalam jaringan usus yang dipicu oleh sitokin inflamasi TNF- $\alpha$ . Defisiensi zinc menyebabkan atrofi dan penurunan fungsi timus. Kelenjar timus bertanggung jawab untuk produksi limfosit T, bagian penting dari imunitas (Noland, 2017); (Ranaldi *et al.*, 2013). Zinc adalah mikronutrien penting yang terlibat dalam regulasi respon imun bawaan dan adaptif. Penyebab utama defisiensi zinc adalah malnutrisi. Defisiensi zinc menyebabkan disfungsi imun, akibatnya, disfungsi tersebut menyebabkan hasil yang lebih buruk dalam respon terhadap infeksi bakteri dan sepsis. Selain itu, defisiensi zinc berperan dalam inflamasi, terutama meningkatkan respons inflamasi serta kerusakan jaringan inang. Zinc terlibat dalam modulasi respons proinflamasi dengan menargetkan NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor Kappa B*), faktor transkripsi yang merupakan pengatur utama respons proinflamasi. Zinc juga terlibat dalam mengendalikan stres oksidatif dan mengatur sitokin inflamasi. Zinc memainkan fungsi yang rumit selama respons imun dan homeostasisnya sangat penting untuk mempertahankan fungsi imun yang tepat (Gammoh and Rink, 2017).

Metilasi bersifat universal di seluruh metabolisme, dan nutrisi faktor metil adalah salah satu promotor utama metilasi yang sehat. Vitamin B kompleks bekerja secara sinergis dan sangat penting untuk proses metilasi. Banyak penelitian mengidentifikasi keuntungan bentuk vitamin ketika digunakan sebagai terapi suplemen makanan untuk mengelola inflamasi penyakit kronis. Sampai saat ini, sistem metilasi yang paling terkait dengan inflamasi penyakit kronis adalah metilasi DNA, yang sangat sensitif. Mekanisme yang mendukung metilasi ini memiliki implikasi penting dalam inflamasi dan respon imun. Mekanisme ini bergantung pada kofaktor vitamin B dan perannya dalam metabolisme metilasi yang melibatkan folat dan homosistein serta kaskade eikosanoid yang memproduksi prostaglandin yang mengendalikan inflamasi. Faktor metil ini terlibat dalam upregulasi ekspresi gen yang berkaitan dengan neurotransmitter, dan metabolisme metionin, prekursor senyawa antiinflamasi yang melindungi dari kerusakan stres oksidatif, dan mekanisme lainnya (Noland, 2017).

Vitamin C memiliki peran penting dalam diferensiasi perkembangan dan pematangan sel T yang belum matur. Efek proliferasi dan diferensiasi/maturasi yang serupa telah diamati dengan *natural killer cells* (NK Cell) yang matur dan imatur (Carr and Maggini, 2017). Pasien dengan infeksi saluran pernapasan akut, seperti TB paru dan pneumonia, mengalami penurunan konsentrasi vitamin C plasma dibandingkan dengan subjek kontrol (Bakaev and Duntau, 2004). Vitamin C adalah antioksidan kuat yang larut dalam air yang dapat mengais banyak oksidan reaktif dan juga dapat meregenerasi antioksidan seluler dan membran glutathione dan vitamin E yang penting. Oksidan dapat mengaktifkan NF-kB, yang memicu kaskade pensinyalan yang mengarah pada sintesis lanjutan spesies oksidatif dan mediator inflamasi lainnya (Carr and Maggini, 2017). Vitamin C telah terbukti melemahkan generasi oksidan dan aktivasi NF-kB dalam sel dendritik in vitro, dan aktivasi NF-kB pada neutrofil yang diisolasi dari tikus *knockout* Gulo septik (Mohammed *et al.*, 2013); (Tan *et al.*, 2005).

Secara keseluruhan, vitamin C memberikan banyak efek menguntungkan pada fungsi seluler dari sistem imun bawaan dan adaptif. Meskipun vitamin C adalah antioksidan kuat yang melindungi tubuh terhadap oksidatif endogen dan eksogen, kemungkinan aksinya sebagai kofaktor untuk banyak enzim pengatur biosintetik dan gen memainkan peran kunci dalam efek modulasi imun. Vitamin C merangsang migrasi neutrofil ke tempat infeksi, meningkatkan fagositosis dan pembentukan oksidan, dan membunuh mikroba. Pada saat yang sama, vitamin C melindungi jaringan inang dari kerusakan yang berlebihan dengan meningkatkan apoptosis neutrofil dan pembersihan oleh makrofag, dan mengurangi nekrosis neutrofil dan NETosis. Vitamin C juga mampu mencegah dan mengobati infeksi pernapasan dan sistemik dengan meningkatkan berbagai fungsi sel imun tubuh. Pencegahan profilaksis infeksi memerlukan asupan vitamin C yaitu 100-200 mg/hari), yang mengoptimalkan kadar sel dan jaringan. Sebaliknya, pengobatan infeksi yang berat membutuhkan dosis vitamin yang jauh lebih tinggi untuk mengimbangi peningkatan kebutuhan metabolik (Carr and Maggini, 2017).

Flavonoid atau bioflavonoid adalah fitonutrien yang terkait dengan beragam warna yang ditemukan pada buah-buahan dan sayuran. Fitonutrien ini memberikan fungsi antioksidan antiinflamasi yang secara menguntungkan mengirim pesan ke sistem imun tubuh. Selain itu, memberikan perlindungan terhadap radikal bebas dan aktivitas *reaktif oksigen spesies* (ROS) yang menyebabkan inflamasi, dan memodulasi efek epigenetik dengan berkolaborasi

dengan asam lemak dan status prostaglandin. Senyawa flavonoid yang paling banyak diteliti hingga saat ini adalah curcumin, salah satu komponen rempah-rempah kunyit (Noland, 2017). Curcumin memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan baik pada model inflamasi akut maupun kronis. Curcumin telah terbukti mengatur berbagai faktor transkripsi, sitokin, protein kinase, molekul adhesi, status redoks dan enzim yang telah dikaitkan dengan inflamasi. TNF- $\alpha$  adalah mediator utama inflamasi pada sebagian besar penyakit, dan efek ini diatur oleh aktivasi faktor transkripsi, NF-kB. Sedangkan TNF- $\alpha$  dikatakan sebagai aktivator NF-kB yang paling poten, ekspresi TNF- $\alpha$  juga diatur oleh NF-kB. Selain TNF- $\alpha$ , NF-kB juga diaktifkan oleh sebagian besar sitokin inflamasi. Curcumin telah terbukti memblokir aktivasi NF-kB yang meningkat oleh beberapa rangsangan inflamasi yang berbeda (Rathore *et al.*, 2020).