

KARYA AKHIR

**PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIK
TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN COVID-19
(STUDI TERHADAP *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* (NLR),
LYMPHOCYTE TO MONOCYTE RATIO (LMR), DAN
PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO (PLR))**

***THE EFFECT OF MEDICAL NUTRITION THERAPY
ON CLINICAL OUTCOMES IN COVID-19 PATIENTS
(STUDY OF NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR),
LYMPHOCYTE TO MONOCYTE RATIO (LMR), AND
PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO (PLR))***

DIAN WAHYUNI



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

2021

**PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIK
TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN COVID-19
(STUDI TERHADAP *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* (NLR),
LYMPHOCYTE TO MONOCYTE RATIO (LMR), DAN
PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO (PLR))**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

Dian Wahyuni

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
DEPARTEMEN ILMU GIZI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR
PENGARUH TERAPI NUTRISI MEDIK TERHADAP
LUARAN KLINIS PASIEN COVID-19

(Studi terhadap *Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)*,
Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR), dan
Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR))

Disusun dan diajukan oleh:

Dian Wahyuni
Nomor Pokok: C175171007

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 21 Oktober 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I

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

NIP. 195610201985032001

Pembimbing II

Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, Sp. PD-KGH, Sp. GK

NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi,

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

NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,

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

NIP.196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dian Wahyuni
Nomor Induk Mahasiswa : C175171007
Jenjang Pendidikan : Spesialis-1
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa Karya Akhir yang berjudul "**Pengaruh Terapi Nutrisi Medik Terhadap Luaran Klinis Pasien COVID-19 (Studi Terhadap *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR), *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR), dan *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR))**" adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

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

Makassar, 2 November 2021

Yang menyatakan,



Dian Wahyuni

PRAKATA

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

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

1. dr. Aminuddin, M. Nut & Diet, Ph. D, Sp. GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph., Sp. GK (K) sebagai ketua komisi penasehat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK sebagai sekretaris komisi penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Prof. DR. dr Suryani As'ad, M. Sc, Sp. GK (K) sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.

5. dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph. D, Sp. GK (K) sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.
6. Orang tua tercinta, Ayahanda Syahril M. Aini (Alm) dan Zainal Abidin (Alm) serta Ibunda Nuraini dan Djarmani, atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan doa yang tak pernah terputus untuk penulis sejak kecil hingga saat ini.
7. Suami terbaik, dr. Hairudin dan anak hebatku Nadia Syakirah Maharani, atas semua cinta dan keikhlasan yang menjadi kekuatan bagi penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.
8. Rekan peneliti dr. Lista Andriyati, dan dr. Dina Noerlaila Hadju, atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
9. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua kerjasama dan kebersamaannya selama masa pendidikan.
10. Dan semua pihak yang membantu dalam penyusunan karya akhir ini hingga selesai, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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,

Dian Wahyuni

ABSTRACT

The Effect of Medical Nutrition Therapy on Clinical Outcomes in COVID-19 patients: Study of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR), and Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR)

Dian Wahyuni^{1*}, Nurpudji Taslim^{2,3}, Haerani Rasyid^{2,3,4}, Suryani As'ad^{2,3,5}, Agussalim Bukhari^{2,3}, Aminuddin Aminuddin²

¹Clinical Nutrition Specialist Programme, Nutrition Departement, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

²Nutrition Departement, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

³Dr Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital, Makassar, Indonesia

⁴Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

⁵School of Medicine and Health Sciences, Muhammadiyah University, Makassar, Indonesia

*Corresponding author.

E-mail Address: dianwahyunadia@gmail.com (D. Wahyuni).

Introduction. COVID-19 was found to be associated with high inflammatory conditions increasing energy demands. Failure of achieving the demands can result in malnutrition and eventually leads to higher morbidity and mortality. The Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are considered as feasible inflammatory marker in COVID-19. **Methods.** We conducted a retrospective cohort study of adult COVID-19 patients on April - December 2020. NLR, LMR, and PLR on admission and discharge day were obtained along with 24-hour food recall during medical nutritional therapy. **Result.** Most of the subjects were able to achieve nutritional therapy target more than 70%. Decrease of NLR (2.98 ± 3.19 to 2.08 ± 1.14 ; $p = 0.000$) and PLR (168.15 ± 102.55 to 143.59 ± 64.99 ; $p = 0.003$) and increase of LMR (4.55 ± 2.26 to 5.35 ± 2.40 ; $p = 0.000$) were found on admission to discharge day. Change of NLR was significantly correlated with length of stay (LOS) ($r = -0.175$; $p = 0.023$) and conversion day to become negative using RT-PCR ($r = -0.163$; $p = 0.035$). However, changes of LMR and PLR were not significantly correlated with LOS and conversion day. NLR value of ≥ 3.3 , LMR value of < 2.57 , and PLR value > 180 was associated with longer LOS ($p = 0.003$, $p = 0.036$, $p = 0.076$) and conversion day ($p = 0.001$, $p = 0.003$, and $p = 0.022$). **Conclusion.** NLR, LMR and PLR on admission day in COVID-19 patients were associated with LOS and conversion day. After nutritional therapy was given, the decrease of NLR on admission to discharge day was correlated with shorter LOS and conversion day.

Keyword: Nutrition Therapy, NLR, LMR, PLR, COVID-19, inflammation

ABSTRAK

Pengaruh Terapi Nutrisi Medik Terhadap Luaran Klinis pada Pasien COVID-19: Studi *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR), *Lymphocyte to Monocyte Rasio* (LMR), dan *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR)

Dian Wahyuni^{1*}, Nurpudji Taslim^{2,3}, Haerani Rasyid^{2,3,4}, Suryani As'ad^{2,3,5}, Agussalim Bukhari^{2,3}, Aminuddin Aminuddin²

¹*Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik, Depaertemen Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia*

²*Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia*

³*Rumah Sakit Umum Pusat Dr Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia*

⁴*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia*

⁵*Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah, Makassar, Indonesia*

*Persuratan penulis.

Alamat E-mail: dianwahyunadia@gmail.com (D. Wahyuni).

Pengantar. Ditemukan bahwa COVID-19 terkait dengan kondisi inflamasi tinggi yang meningkatkan kebutuhan akan energi. Kegagalan dalam memenuhi kebutuhan tersebut dapat mengakibatkan malnutrisi dan pada akhirnya menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), rasio limfosit terhadap monosit (LMR), dan rasio trombosit terhadap limfosit (PLR) dipandang sebagai penanda inflamasi yang potensial pada COVID-19. **Metode.** Kami melakukan studi kohort retrospektif terhadap pasien COVID-19 dewasa pada bulan April - Desember 2020. Penanda NLR, LMR, dan PLR pada hari admisi dan pulang diperoleh bersama dengan food recall 24 jam selama pemberian terapi nutrisi medik. **Hasil.** Sebagian besar subjek mampu mencapai lebih dari 70% terapi nutrisi yang ditargetkan. Penurunan NLR ($2,98 \pm 3,19$ menjadi $2,08 \pm 1,14$; $p = 0,000$) dan PLR ($168,15 \pm 102,55$ menjadi $143,59 \pm 64,99$; $p = 0,003$) dan peningkatan LMR ($4,55 \pm 2,26$ menjadi $5,35 \pm 2,40$; $p = 0,000$) ditemukan saat admisi sampai hari keluar rumah sakit. Perubahan NLR berkorelasi signifikan dengan lama rawat (LOS) ($r = -0,175$; $p = 0,023$) maupun hari konversi menjadi negatif dengan pemeriksaan RT-PCR ($r = -0,163$; $p = 0,035$). Namun, perubahan LMR dan PLR tidak berkorelasi signifikan dengan LOS maupun hari konversi. Nilai NLR $\geq 3,3$, nilai LMR $< 2,57$, dan nilai PLR > 180 berhubungan dengan LOS ($p = 0,003$, $p = 0,036$, $p = 0,076$) maupun hari konversi yang lebih lama ($p = 0,001$, $p = 0,003$, dan $p = 0,022$). **Kesimpulan.** Nilai NLR, LMR dan PLR pasien COVID-19 pada hari admisi berhubungan dengan LOS maupun hari konversi. Setelah terapi nutrisi diberikan, penurunan NLR pada hari admisi hingga hari pulang berkorelasi dengan LOS maupun hari konversi yang lebih pendek.

Kata kunci: Terapi Nutrisi, NLR, LMR, PLR, COVID-19, Inflamasi

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir.....	iii
Prakata.....	iv
Abstrak.....	vi
Daftar Isi.....	viii
Daftar Gambar.....	x
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Singkatan.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	4
1.3 Rumusan Masalah.....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.4.1 Tujuan Umum.....	5
1.4.2 Tujuan Khusus.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan.....	6
1.5.2 Bagi Aplikasi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Terapi Nutrisi Medis pada COVID-19.....	7
2.1.1 COVID-19.....	7
2.1.2 Terapi nutrisi medik.....	11
2.2 Penanda Inflamasi.....	24
2.2.1 Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio.....	28
2.2.2 Lymphocyte-to- Monocyte Ratio.....	31
2.2.3 Platelet-to-Lymphocyte Ratio.....	32
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	34

3.1 Kerangka Teori.....	34
3.2 Kerangka Konsep.....	35
3.3 Hipotesis Penelitian.....	35
BAB IV METODE PENELITIAN.....	36
4.1 Jenis penelitian	36
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
4.3 Populasi dan Sampel.....	36
4.3.1 Populasi.....	36
4.3.2 Sampel	36
4.3.3 Besar Sampel dan Teknik pengambilan sampel.....	37
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	37
4.5 Izin Penelitian dan ethical Clearance	37
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data	38
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	38
4.8 Defenisi operasional	39
4.9 Alur Penelitian.....	43
4.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	44
BAB V HASIL PENELITIAN.....	45
5.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	45
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	46
5.3 Hubungan antara terapi nutrisi medik, penanda inflamasi & luaran klinis...48	
BAB VI PEMBAHASAN.....	56
6.1 Gambaran pasien COVID-19.....	56
6.2 Hubungan antara terapi nutrisi, penanda inflamasi & luaran klinis.....62	
6.3 Hubungan penanda inflamasi saat admisi terhadap prognosis COVID-19...67	
6.4 Kekuatan penelitian.....	71
BAB VII PENUTUP.....	72
7.1 Kesimpulan.....	72
7.2 Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Skema replikasi dan pathogenesis virus SARS-CoV-2.....	9
Gambar 2 Interaksi komponen makanan tertentu, sistem imun & infeksi virus....	24
Gambar 3 Kerangka Teori.....	34
Gambar 4 Kerangka Konsep.....	35
Gambar 5 Alur Penelitian.....	43
Gambar 6 Alur pengambilan sampel penelitian.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik sampel penelitian.....	47
Tabel 2 Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan nilai mean dan standar deviasi.....	48
Tabel 3 Perbandingan nilai penanda inflamasi saat admisi dan akhir perawatan.....	49
Tabel 4 Hubungan status gizi berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) terhadap nilai penanda inflamasi.....	50
Tabel 5 Analisis pengaruh terapi nutrisi medik terhadap nilai penanda inflamasi saat awal/admisi dengan akhir perawatan.....	52
Tabel 6 Korelasi antara nilai delta penanda inflamasi dengan luaran klinis.....	54
Tabel 7 Analisis hubungan penanda inflamasi saat admisi terhadap luaran klinis.....	55

DAFTAR SINGKATAN

<i>COVID-19</i> Coronavirus Disease 2019	<i>MERS</i> Middle East Respiratory Syndrome
<i>ACE-2</i> angiotensin-converting enzyme 2	<i>MHC II</i> Major Histocompatibility Complex
<i>APC</i> Antigen Presenting Cell	<i>mm³</i> Milimeter kubik
<i>ARDS</i> Acute Respiratory Distress Syndrome	<i>NIV</i> non-invasif ventilation
<i>AUC</i> Area Under the Curve	<i>NK</i> Natural killer
<i>CD 4/8</i> Cluster Differentiation 4/8	<i>NLR</i> Neutrophil to Lymphocyte Ratio
<i>CCL2</i> C-C motif Chemokine Ligand 2	<i>PaO₂</i> Tekanan Oksigen
<i>CRP</i> C-Reactive Protein	<i>PLR</i> Platelet to Lymphocyte Ratio
<i>dNLR</i> Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio	<i>RNA</i> Ribonucleic Acid
<i>FiO₂</i> Fraksi Oksigen	<i>ROC</i> Receiver Operating Curve
<i>HLA</i> Human Leucocyt Antigen	<i>RT PCR</i> Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
<i>ICU</i> Intensive Care Unit	<i>R0</i> Reproductive Number
<i>IFN</i> Interferon	<i>SaO₂</i> Saturasi Oksigen
<i>IL-1</i> Interleukin-1	<i>SARS</i> Severe Acute Respiratory Syndrome
<i>IL-6</i> Interleukin-6	<i>SARS-CoV-2</i> Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2
<i>IL-8</i> Interleukin-8	<i>Th</i> T helper
<i>LMR</i> Lymphocyte to Monocyte Ratio	<i>TLC</i> Total Lymphocyte Count
<i>LOSF</i> Loss of Subcutaneous Fat	<i>TNF-α</i> Tumor Necrosis Factor
<i>MCP-1</i> Monocyte Chemoattractant Protein 1	<i>WHO</i> World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit pernapasan akut yang disebabkan oleh virus korona baru, *severe acute respiratory syndrome-corona virus-2* (SARS-CoV-2) telah menyebar ke seluruh China dan mendapat perhatian dunia. Penyakitnya dinamakan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Pada 30 Januari 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) secara resmi telah menyatakan epidemi COVID-19 sebagai keadaan darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian internasional.(1)

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Ada setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *severe acute respiratory syndrome* (SARS). Sedangkan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. (2)

Ketika virus menginfeksi, proses selanjutnya akan diikuti dengan terjadinya translasi replikasi gen dari RNA genom virus dan berkurangnya respons IFN anti-virus sehingga mengakibatkan replikasi virus yang tidak terkendali serta meningkatnya produksi sitokin proinflamasi. Konsekuensi dari gangguan sistem imun dan inflamasi yang terjadi, dapat menyebabkan kondisi pasien mengalami perburukan dan jatuh pada kondisi kritis.(3)

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang disertai komorbiditas akan memberikan prognosis yang buruk. Oleh karena itu, penting untuk mengidentifikasi kelompok – kelompok dengan resiko pada saat pengambilan keputusan terapi anti COVID-19.(4) Berdasarkan laporan terakhir, manifestasi klinik COVID-19 bersifat heterogen. Saat masuk dalam perawatan, 20-51 % pasien dilaporkan memiliki sedikitnya 1 komorbiditas, seperti diabetes (10-20%), hipertensi (10-15%) dan penyakit cerebro-kardiovaskuler lainnya (7-40%) merupakan komorbid yang sering dijumpai.(5)

Inflamasi telah terbukti memegang peranan penting dalam perkembangan berbagai pneumonia virus, termasuk COVID-19. Respons inflamasi yang berat berkontribusi terhadap respon imun adaptif yang lemah, sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan respons imun. Oleh karena itu, biomarker yang bersirkulasi yang dapat mewakili inflamasi dan status imun adalah prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19. Jumlah sel darah putih (*White Blood Cell*) perifer, *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR), *derived neutrophil to lymphocyte ratio* (d-NLR), *platelet to lymphocyte ratio* (PLR) dan *lymphocyte to monocyte ratio* (LMR) merupakan indikator dari respon inflamasi sistemik yang banyak diselidiki sebagai prediktor yang berguna untuk menentukan prognosis pasien dengan pneumonia virus.(6)

Penelitian retrospektif oleh Qin, *et al* (2020) pada 452 pasien di rumah sakit Tongji, China menganalisis ekspresi biomarker terkait infeksi, sitokin inflamasi dan subset limfosit pada kasus COVID-19 terkonfirmasi dengan kasus berat dibandingkan dengan kasus ringan, menemukan bahwa sebagian besar sampel

menunjukkan jumlah persentasi limfosit dan monosit yang lebih rendah, namun sebaliknya terjadi peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil serta sejumlah biomarker infeksi dan inflamasi lainnya, terutama pada kelompok pasien dengan gejala berat.(7)

Selain itu, pada sebuah studi meta-analisis oleh Wang, *et al* (2020) menyatakan bahwa selain *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR), *Platelet to Lymphocyte* (PLR) juga merupakan biomarker baru yang memberikan informasi penting tentang status inflamasi sistemik, dan ini mudah didapatkan dari laboratorium rutin. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR) yang meningkat secara signifikan terkait dengan mortalitas pasien dengan penyakit menular. Dan pada penelitian terbaru menyarankan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai prediktor yang efektif untuk mortalitas pasien dengan COVID-19. Peningkatan dinamis *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR) selama rawat inap menunjukkan tingkat keparahan dan prognosis penyakit.(8)

Penurunan status nutrisi cenderung terjadi pada pasien dengan COVID-19 akibat adanya anoreksia, mual, muntah, diare, hipoalbuminemia, hipermetabolisme, dan kehilangan nitrogen berlebih.(9) Sementara, untuk memperoleh respon imun yang optimal, sangat bergantung pada diet dan nutrisi yang memadai. Sering kali, status nutrisi yang buruk terkait dengan inflamasi dan stres oksidatif, yang pada gilirannya berdampak pada sistem kekebalan tubuh.(10) Nutrisi merupakan elemen mendasar dalam peningkatan atau penurunan status imun, dengan mempertahankan homeostasis imun sepanjang hidup dan

memperkuat mekanisme imunitas terutama di kalangan individu yang rentan (kelompok lansia, hamil, dan bayi).(11)

Pentingnya status nutrisi yang optimal, secara efektif dapat mengurangi inflamasi dan stres oksidatif, sehingga memperkuat sistem imun tubuh dalam menghadapi infeksi COVID-19.(10) Selain untuk mengendalikan status inflamasi, penilaian maupun terapi nutrisi juga sebagai cara untuk meningkatkan luaran klinis dan juga meningkatkan prognosis pasien COVID-19 baik jangka pendek maupun jangka panjang.(12) Asupan optimal dari semua nutrisi dapat dipenuhi melalui diet yang beragam dan seimbang. Sehingga terapi nutrisi muncul sebagai perawatan lini pertama yang harus diimplementasikan ke dalam praktik standar. Namun saat ini, pengetahuan dan penelitian mengenai dukungan nutrisi selama masa inap rumah sakit pada pasien COVID-19 masih terbatas.(9)

Karena kebaruan kasus COVID-19 dan masih terbatasnya penelitian mengenai terapi nutrisi pada pasien COVID-19, maka kami merasa perlu untuk meneliti mengenai hubungan antara terapi nutrisi medik terhadap luaran klinis pasien COVID-19 di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan mengkaji penanda inflamasi, dalam hal ini *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR), *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) dan *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR).

1.2 Identifikasi Masalah

Banyak kasus COVID-19 yang mengalami perburukan gejala selama dirawat di rumah sakit, sehingga penanganan terhadap COVID-19 perlu menekankan pada upaya pencegahan terhadap perburukan penyakit. Keterlibatan nutrisi mempengaruhi luaran klinis pasien melalui perbaikan imun dan

pengendalian inflamasi. Untuk itu penulis memandang perlu melihat pengaruh nutrisi terhadap luaran klinis melalui penanda inflamasi pada pasien COVID-19.

1.3 **Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

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

1.4 **Tujuan Penelitian**

1.4.1 **Tujuan Umum**

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

1.4.2 **Tujuan Khusus**

1. Menentukan nilai penanda inflamasi NLR, LMR, dan PLR pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar saat admisi.
2. Menentukan nilai penanda inflamasi NLR, LMR, dan PLR pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar setelah dilakukan terapi nutrisi medik.
3. Menentukan pengaruh terapi nutrisi medik terhadap luaran klinis *Length of Stay* (LOS) dan lama konversi swab PCR melalui penanda inflamasi NLR, LMR, dan PLR pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

4. Menentukan hubungan antara nilai penanda inflamasi NLR, LMR, dan PLR pada saat admisi terhadap prognosis pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh terapi nutrisi terhadap luaran klinis pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan memperkaya ragam penelitian tentang penyakit infeksi baru COVID-19, serta data dari hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi yang akurat untuk penelitian lebih lanjut.

1.5.2 Bagi Aplikasi

Jika pada penelitian ini terbukti adanya pengaruh positif dari pemberian terapi nutrisi medik terhadap luaran klinis pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, maka diharapkan penerapan terapi nutrisi medik yang optimal dapat membantu mempercepat kesembuhan pasien COVID-19 dan mempersingkat lama rawat inap pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Terapi nutrisi medik Pada COVID-19

2.1.1 Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi saluran nafas yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang merupakan jenis virus RNA.(13) Virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2.(14)

Sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia.(15)

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 ditemukan pada aerosol (dihasilkan melalui nebulizer) selama setidaknya 3 jam.(16)

Penularan juga dapat terjadi dari karier asimtomatis yang umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19. Sedangkan untuk penularan melalui transmisi vertikal dari ibu hamil kepada janin belum terbukti pasti. Dan bila benar terjadi, data menunjukkan peluang transmisi vertikal tergolong

kecil. Pemeriksaan virologi cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu ibu pada ibu yang positif COVID-19 memberikan hasil yang negatif.(16)

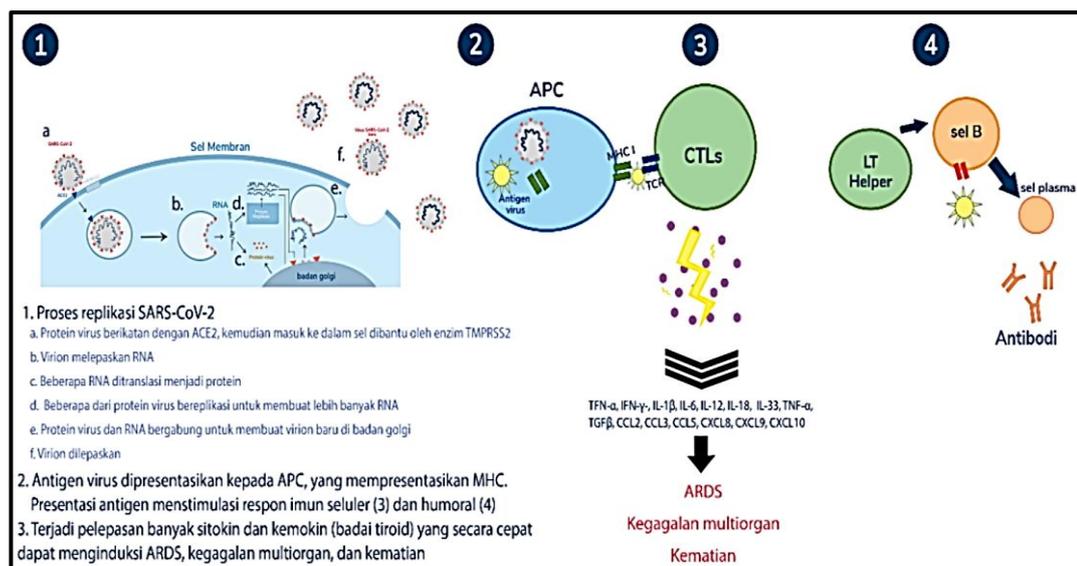
Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa SARS-CoV-2 juga diisolasi dari usapan tinja pasien dengan COVID-19 di China yang mengindikasikan kemungkinan untuk rute transmisi multipel. Protein *Angiotensin-converting Enzyme 2* (ACE2) yang dalam jumlah besar terdapat pada sel epitel alveolar, lambung, enterosit usus halus (duodenum), dan rectum sehingga dapat membantu menjelaskan rute infeksi feko-oral dan manifestasi gastrointestinal.(1,17)

Adapun pathogenesis penyakit ini yaitu, setelah Coronavirus menemukan sel inang, terjadi penempelan dan masuknya virus diperantarai oleh Protein S yang ada dipermukaan virus, lalu protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) yang dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, serta sel otot polos.(3)

Setelah virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang

mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru baru.(18)

Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presenting cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk *Imunoglobulin M* (IgM) dan *Imunoglobulin G* (IgG) terhadap SARS-CoV.(16)



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

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat

menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan juga menyebabkan kerusakan jaringan.(19)

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernafasan seperti demam, menggigil, batuk produktif, batuk kering, hemoptisis, bersin, kongesti nasal dan sesak nafas. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah nyeri tenggorokan, nyeri kepala, myalgia/arthralgia, *fatigue*, kongesti konjungtiva, juga gejala gastrointestinal seperti mual/muntah, diare, dan nyeri abdomen.(16)

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal) virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan.(16) Serangan kedua terjadi 4-7 hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tidak terkontrol terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis dan komplikasi lainnya.(16,20) Keadaan ini dapat berlanjut menjadi syok septik serta kegagalan multiorgan, termasuk gagal ginjal akut dan gagal jantung.(21)

Manifestasi klinis pasien COVID-19 menunjukkan bahwa sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien

dengan infeksi akut saluran nafas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala serta pada beberapa kasus disertai diare dan muntah. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernafasan > 30x/ menit (2) distress pernafasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal.(16)

2.1.2 Terapi nutrisi medik

Manifestasi gejala dari COVID-19 bervariasi dari asimtomatik hingga kasus berat yang menyebabkan kematian, berhubungan erat dengan pelepasan sitokin dan rangsangan imun lainnya dipicu oleh replikasi virus yang kemudian menyebabkan keadaan hiperinflamasi. Berbagai komunitas ilmiah berlomba-lomba untuk menemukan vaksin yang efektif sebagai usaha pencegahan terhadap infeksi COVID-19, namun untuk pasien yang telah terinfeksi, penanganan difokuskan pada bagaimana menurunkan inflamasi yang terjadi tanpa mengurangi respon imun yang juga dibutuhkan. Dalam hal ini, selain obat-obatan, nutrisi juga berperan penting.(9)

Telah diketahui bahwa diet merupakan faktor penentu penting dari status imun, dan malnutrisi adalah penyebab paling umum dari defisiensi imun di seluruh dunia. Gangguan imunitas yang diperantarai sel, fungsi fagosit (yang dilakukan oleh neutrofil, monosit, makrofag dan sel dendritik), sistem komplemen, produksi sitokin, dan sekresi antibodi imunoglobulin A, secara keseluruhan terkait dengan malnutrisi energi protein.(11)

Nutrisi berperan pada status gizi pasien COVID-19 melalui molekul bioaktif yang terdapat dalam makanan yang bekerja pada aktivitas sistem imun tubuh.(9) Makro dan mikro-nutrien tertentu berperan dalam fungsi imun. Untuk berfungsi dengan benar, sistem imun tergantung pada kecukupan jumlah nutrisi (karbohidrat, protein dan lemak) juga air dan zat gizi mikro seperti vitamin dan mineral). Dimana sel imun merupakan sel yang sangat sensitif terhadap status nutrisi dan komponen makanan tertentu. Defisiensi nutrien seperti: zinc, selenium, besi, tembaga, magnesium, mangan, vitamin A, C, E, B-6 dan asam folat juga dapat mempengaruhi respon imun. Sehingga status gizi merupakan faktor yang dapat dimodifikasi sebagai elemen kunci dalam fungsi dan pemeliharaan integritas sistem imun yang terkait erat dengan kekebalan dan resistensi host terhadap agen infeksi apapun.(11)

Infeksi virus, gangguan sistem imun dan inflamasi menyebabkan pasien dapat mengalami perburukan gejala dan jatuh pada kondisi kritis. Pada kondisi ini terjadi peningkatan kebutuhan energi, perubahan metabolik, gangguan pemakaian glukosa, peningkatan katabolisme protein dan lemak yang menyebabkan ketidakseimbangan kebutuhan energi dan keseimbangan nitrogen yang negatif sehingga pasien dapat mengalami malnutrisi.(3)

Malnutrisi juga sebagai akibat dari gejala dari infeksi COVID-19 seperti kehilangan selera makan, sesak bahkan penggunaan ventilasi mekanik, gangguan kesadaran dan gejala saluran cerna seperti mual, muntah, diare dan malabsorpsi yang menyebabkan asupan tidak adekuat serta kehilangan dan defisiensi zat gizi.(3) Keadaan infeksi dan stressor lainnya menyebabkan kebutuhan akan mikronutrien

menjadi meningkat diatas kebutuhan harian yang jika tidak terpenuhi dapat menurunkan status mikronutrien dalam tubuh.(9)

Pemberian terapi nutrisi terhadap COVID-19 mencakup pemenuhan kebutuhan energi, makronutrien, mikronutrien, cairan serta zat-zat gizi yang mampu meningkatkan system 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.(3) Berikut adalah terapi nutrisi medik dan peranannya berdasarkan komponen nutrisi terhadap inflamasi dan stres oksidatif yang terjadi pada infeksi COVID-19.

a. Kebutuhan Energi

Pada kondisi infeksi COVID-19 terjadi peningkatan kebutuhan energi yang disebabkan oleh faktor-faktor seperti demam, peningkatan kerja otot pernafasan serta penggunaan ventilasi mekanik. Hal ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan energi sehingga pemberian energi yang sesuai harus dipenuhi untuk mencegah terjadinya malnutrisi. Penentuan kebutuhan energi seharusnya dilakukan menggunakan indirect calorimetry jika tersedia. Berdasarkan panduan praktis penatalaksanaan nutrisi COVID-19 oleh PDGKI direkomendasikan, kebutuhan energi sebesar:(3)

- 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 daripada penyakit. Sedangkan nutrisi isokalori yaitu pemenuhan kebutuhan kalori mendekati kebutuhan target, diberikan secara bertahap setelah melalui fase akut penyakit terlewati.(12)

b. Karbohidrat

Karbohidrat merupakan sumber kalori yang utama dan merupakan bahan bakar utama untuk system imun.(11) 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 (ditemukan dalam gula, buah dan jus) dan karbohidrat kompleks (yaitu pati yang ditemukan pada sayuran, kacang-kacangan dan sereal).(22)

Sumber karbohidrat dengan indeks glikemik yang tinggi misalnya karbohidrat olahan (tepung putih, gula rafinasi), menyebabkan keadaan hiperglikemik akut dan overload kapasitas mitokondria serta peningkatan produksi radikal bebas, hal ini juga dilaporkan berkaitan langsung dengan peningkatan sitokin inflamasi seperti *Tumor Necrosis Alpha* (TNF- α) dan Interleukin-6 (IL-6) serta *C-reactive protein* (CRP). Sebaliknya, makanan dengan indeks glikemik rendah, seperti sayuran, buah, kacang-kacangan, biji-bijian, dan biji-bijian, tidak memicu efek inflamasi post-prandial; 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 *Interleukin-12* (IL-12) dan peningkatan produksi *Interleukin-10* (IL-10) dalam monosit, menekan molekul proinflamasi seperti TNF- α , *Interleukin-1* (IL-1) dan *nitric oxide* serta mengurangi ekspresi *Nuclear Factor-Kappa Beta* (NF-kB). SCFA juga mengontrol ketat migrasi sel imun menuju situs inflamasi serta memodulasi aktivasi sehingga mengakselerasi pembersihan patogen melalui aktivasi *Reactive Oxygen Species* (ROS).(10)

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 Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik (PDGKI)

merekomendasikan pemberian karbohidrat 50-60% dari energi total dengan menurunkan rasio glukosa terhadap lemak menjadi 50-70 : 50-30 %.(3)

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 dapatan untuk menghadapi infeksi.(22) Defisiensi protein dan keadaan nutrisi yang kurang dapat menyebabkan penurunan fungsi sistem imun baik spesifik dan non spesifik.(11,22) Dimana, keadaan ini akan menurunkan jumlah immunoglobulin fungsional dan jaringan limfoid terkait usus (*Gut Associated Lymphoid Tissue / GALT*) yang berperan pada sistem pertahanan mukosa usus terhadap infeksi.(9)

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 acids* (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.(3)

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 (yang ada dalam 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.(9,10)

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 (9,10)

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.(22)

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.(3)

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.(10)

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 (pro-inflamasi). 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 faktor pengaktif trombosit (*platelet activating factor/PAF*) beserta reseptornya, memberikan efek anti-inflamasi yang bermanfaat pada COVID-19 dalam mencegah komplikasi trombotik terkait COVID-19.(9)

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.(10)

e. Vitamin

Vitamin A bisa didapatkan dari karotenoid pro-vitamin A seperti α - atau β -karoten, yang berasal dari makanan. Vitamin A penting untuk pembentukan lapisan mukosa lapisan mukosa sehat pada saluran pernapasan dan pencernaan, diperlukan untuk sekresi musin dan meningkatkan fungsi imunitas non spesifik antigen.(9,10)

Retinal, retinol, dan asam retinoat adalah bentuk aktif dari vitamin A. Asam retinoat bekerja sebagai ligan, mengaktifkan reseptor asam retinoat nuklir (RAR) dan reseptor retinoid X (RXR) yang berperan penting dalam regulasi diferensiasi, pematangan, dan fungsi sistem imun bawaan dan

seluler (seperti makrofag dan neutrofil) serta meningkatkan respon langsung terhadap invasi patogen oleh fagositosis dan aktivasi sel T *Natural killer* (NK). Asam retinoat juga berperan pada diferensiasi prekursor sel dendritik yang mengatur respon imun bawaan dan adaptif.(10)

Status vitamin A yang rendah menunjukkan perubahan histopatologis pada lignin epitel dan parenkim paru mengakibatkan peningkatan risiko disfungsi paru-paru dan penyakit pernapasan, hal ini sangat relevan untuk pemberian vitamin A pada penyakit COVID-19 yang mengganggu fungsi paru-paru.(10)

Vitamin B terlibat dalam banyak proses enzimatik dan metabolisme energi dan sistem imun.(22) Dari berbagai penelitian, dikemukakan manfaat dari suplementasi B6 dapat meningkatkan konsentrasi *piridoksal-5-phosphate* (PLP) plasma yang terkait dengan peningkatan sel limfosit total, termasuk sel T-helper dan T-supresor serta asupan vitamin B6 memiliki hubungan yang terbalik dengan status peradangan.(10)

Penelitian sebelumnya juga mengemukakan bahwa pemberian suplementasi asam folat dosis tinggi pada subjek sehat berpengaruh terhadap perubahan ekspresi mRNA dalam sitokin, dan menunjukkan sitotoksitas NK yang lebih rendah. Kobalamin (vitamin B12) dapat bertindak sebagai imunomodulator. Dalam suatu penelitian pada pasien yang kekurangan vitamin B12, menunjukkan penurunan kadar sel CD8+, rasio CD4/CD8 yang sangat tinggi, dan aktivitas sel NK yang lemah, lalu dengan pemberian metilkobalamin pada pasien ini dapat memperbaiki rasio

CD4/CD8, menekan aktivitas sel NK dan menekan peningkatan sel CD3-/CD16+. Bentuk vitamin B juga terbukti efisien dalam menurunkan inflamasi yang disebabkan oleh infeksi virus.(10)

Vitamin C merupakan antioksidan klasik untuk melawan radikal bebas di dalam tubuh. Vitamin C telah terbukti dapat menstimulasi migrasi neutrofil ke tempat infeksi, merangsang fagositosis dan generasi ROS. Secara paralel, vitamin C juga merangsang apoptosis neutrofil, melindungi jaringan inang dari kerusakan, dan lebih lanjut membantu dalam pembuangan makrofag. Selain itu, asam askorbat berperan dalam diferensiasi dan pematangan sel-T dan NK.(10)

Bentuk aktif dari vitamin D, calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D), terkenal karena perannya mengatur dalam homeostasis kalsium dan dengan demikian kesehatan tulang, tetapi juga telah terbukti dalam regulasi sistem imun. Suatu ulasan melaporkan penurunan risiko infeksi influenza dan COVID-19 serta mortalitasnya, sebagian besar karena kaitannya dengan peran vitamin D dalam menghasilkan peptida anti-mikroba seperti cathelicidin dan defensin serta memodulasi sistem imun adaptif, dengan mereduksi respon sel T helper 1. Sumber lain juga menyebutkan bahwa suplementasi vitamin D mempromosikan pengikatan reseptor entri sel SARS-CoV-2 yaitu *angiotensin-converting enzim 2* (ACE2) menjadi *AGTR1 angiotensin II tipe 1 receptor* (AGTR1), sehingga mengurangi jumlah partikel virus yang bisa menempel ke ACE2 dan masuk ke dalam sel.(10)

Vitamin E juga penting bagi sistem imun bawaan dan adaptif. Vitamin E telah terbukti meregulasi pematangan dan fungsi sel dendritik, meningkatkan aktivitas sel NK, dengan memodulasi level *Nitric Oxide* (NO) serta memperkuat respon humoral (sel B) serta antibodi. Vitamin E juga berperan pada sistem imun melalui peningkatan pembentukan sinaps imun sel T untuk memulai sinyal aktivasi sel T serta mengembalikan produksi IL-2 untuk meningkatkan proliferasi sel-T dan fungsi sistem imun.(10)

f. Mineral

Pada pasien COVID-19, pemberian selenium bisa menjadi intervensi yang efektif untuk pengobatan virus baru ini.(11) Penelitian telah menunjukkan bahwa status selenium serum yang buruk dikaitkan dengan penurunan jumlah limfosit dan konsentrasi albumin, dan berkorelasi dengan peningkatan *C-reactive protein* (CRP). Konsentrasi selenium secara linear juga terkait dengan kadar *glutathione peroxidase* (GPx) serum dan aktivitas antioksidan, yang ditentukan oleh kekuatan antioksidan pereduksi besi. Konsentrasi serum IL-1 β dan IL-6 berbanding terbalik dengan kadar selenium serum.(10)

Status zinc yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi virus. Zinc telah terbukti penting untuk pemeliharaan kulit dan integritas membran mukosa, serta bentuk bebas zinc yang tidak terkelasi telah terbukti memiliki efek antivirus langsung.(10) Untuk gejala diare dan

infeksi saluran pernapasan bagian bawah dapat diperbaiki dengan suplementasi Zinc.(11)

Zinc sangat penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel imun yang lebih cepat dan membantu memodulasi sitokin dalam melepaskan dan memicu proliferasi sel T CD8+. Zinc berfungsi sebagai kofaktor untuk lebih dari 200 enzim yang terlibat dalam pertahanan antioksidan, terutama enzim *superoxide dismutase* (SOD) dan anti-inflamasi SMAD.(10)

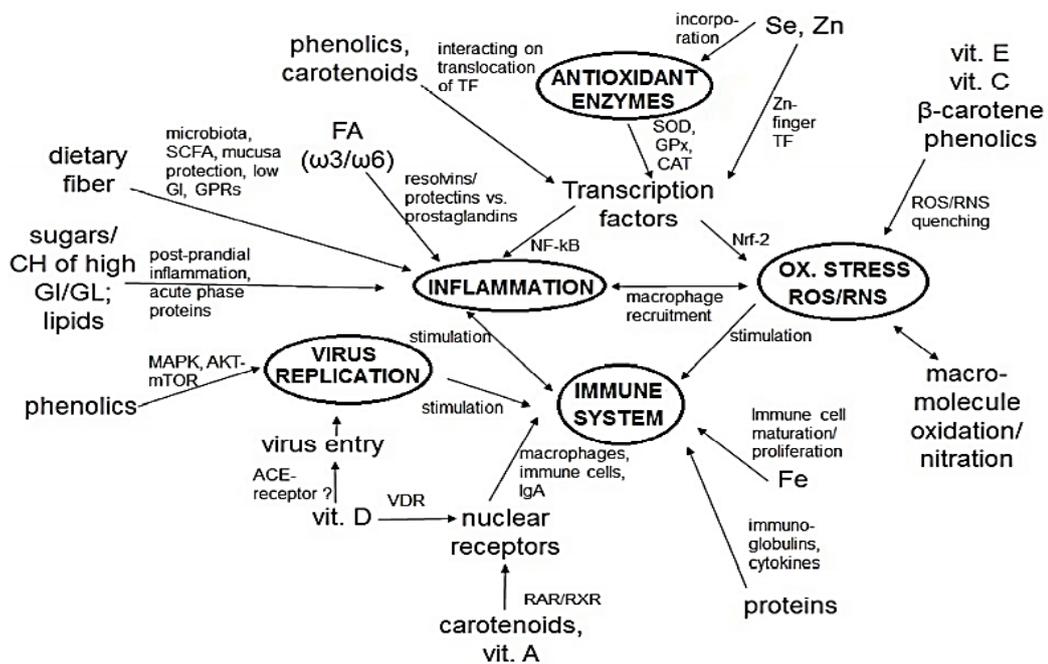
Zat besi merupakan komponen penting dalam diferensiasi, pertumbuhan, dan fungsi sel (misalnya, sintesis DNA melalui ribonukleotida reduktase). Besi membantu melawan infeksi dengan mengaktifkan proliferasi dan pematangan sel imun limfosit T serta mengatur produksi sitokin dan aksi melawan bakteri melalui kerja neutrofil.(10)

Defisiensi zat besi merupakan faktor risiko untuk terjadinya infeksi saluran pernapasan akut berulang, sehingga asupan zat besi dapat berperan dalam mencegah dan memperbaiki kondisi pasien dengan COVID-19.(11)

g. Fitokimia

Beberapa agen fitokimia telah banyak diteliti dan menunjukkan manfaat sebagai antioksidan dan antiinflamasi, diantaranya polifenol dan carotenoid. Konsumsi buah dan sayur telah terbukti dapat menurunkan kadar dari marker inflamasi seperti CRP, IL-6 dan faktor adhesi. Beberapa contoh polifenol seperti flavonoid, derivat kumarin, derivat theaflavin dan curcuminoid.

Karotenoid adalah kelompok pigmen tumbuhan tetraterpenoid C-40 dengan sifat antioksidan dan menurunkan ROS. Sebuah ulasan menunjukkan, rendahnya kadar α - dan β -karoten, lutein/zeaxanthin, serta total karotenoid secara signifikan berkaitan dengan peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi.(10)



Gambar 2. Interaksi komponen makanan tertentu, sistem imun dan infeksi virus(10)

2.2 Penanda inflamasi

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) merupakan infeksi sistemik yang disertai dengan pengaruh signifikan terhadap sistem hematopoietik dan hemostasis. Dalam sebuah artikel, Guan *et al.* menyajikan data tentang karakteristik klinis dari 1.099 kasus COVID-19 dengan konfirmasi laboratorium selama dua bulan pertama epidemi di China. Saat masuk rumah sakit, sebagian besar pasien menunjukkan limfositopenia (83,2%), trombositopenia (36,2%) dan leukopenia (33,7%).

Kelainan hematologi ini lebih menonjol pada kasus berat dibandingkan dengan kasus yang tidak berat (96,1% dibandingkan 80,4% untuk limfositopenia, 57,7% berbanding 31,6% untuk trombositopenia dan 61,1% berbanding 28,1% untuk leukopenia).(23)

Hasil ini konsisten dengan empat penelitian deskriptif lainnya dilakukan selama periode yang sama di China pada kasus yang terkonfirmasi COVID-19. Secara khusus, Chen. *et al* (2020) menunjukkan sebagian besar populasi yang diamatinya 35% mengalami limfopenia dan 38% mengalami neutrofilia, diantara 11 pasien yang meninggal, ada 8 pasien yang disertai limfopenia. Huang *et al.* (2020) dan Wang *et al.* (2020) menyoroti hubungan antara limfopenia dan kebutuhan perawatan ICU, sedangkan Wu *et al.* (2020), menganalisis secara retrospektif faktor-faktor risiko yang memungkinkan terjadinya ARDS dan kematian di antara 201 pasien dengan pneumonia COVID-19 di Wuhan, China dan menunjukkan hubungan antara limfopenia dan terjadinya sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Peningkatan risiko ARDS selama perjalanan penyakit secara bermakna dikaitkan dengan peningkatan neutrofil ($p < 0,001$) dan penurunan limfosit ($p < 0,001$). Peningkatan neutrofil ($p = 0,03$) dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian.(23)

Neutrofil adalah jenis sel pertama yang direkrut ke lokasi inflamasi. Dari sana, neutrofil dapat beralih fenotipe dan menghasilkan berbagai subpopulasi dengan fungsi sel yang berbeda. Neutrofil juga dapat berinteraksi, secara langsung, atau melalui sitokin dan kemokin, dengan sel-sel imun lain untuk memodulasi respon imun bawaan maupun respons imun adaptif.(24)

Monosit merupakan salah satu tipe leukosit yang paling besar ukurannya dan dapat berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik turunan myeloid. Sebagai bagian dari sistem imun bawaan, monosit juga dapat mempengaruhi sistem imun adaptif. Setidaknya ada tiga subkelas monosit pada darah manusia berdasarkan reseptor fenotipnya.(25)

Monosit merupakan 2-10% dari sel darah putih dan memiliki berbagai peran pada fungsi sistem imun. Peran tersebut antara lain menggantikan makrofag lokal pada kondisi normal, migrasi dalam waktu kurang lebih 8-12 jam sebagai respons dari signal peradangan dari jaringan yang terkena infeksi dan diferensiasi menjadi makrofag atau sel dendritik. Pada manusia dewasa, setengah dari monosit disimpan pada limpa. Perubahan ini juga dapat terjadi di endotel, dimana dapat membentuk sel *foam*.(26)

Limfosit ditemukan dalam darah dan kelenjar getah bening, selain itu limfosit juga dapat ditemukan di organ limfoid seperti timus, kelenjar getah bening, limpa, dan usus buntu (pada manusia). Sel *Natural Killer* (NK), sel T dan sel B adalah berbagai bentuk limfosit. Masing-masing sel ini memainkan peran mendasar dalam fungsi sistem kekebalan tubuh. Sel-sel ini mempengaruhi respon sistem imun terhadap zat asing seperti invasi mikroorganisme, sel tumor, serta jaringan mengikuti transplantasi organ.(27)

Aktivasi sel T terjadi melalui ikatan yang secara simultan terjadi antara reseptor sel T dan molekul co-stimulator (seperti CD28) pada sel T oleh peptida *Major Histocompatibility Complex* (MHC II) peptida dan molekul co-stimulator pada *Antigen Presenting Cells* (APC). Sel B (atau limfosit B) berfungsi dalam

respon imun humoral melalui produksi antibodi. Sel B juga mengenali antigen dan mengeluarkan sitokin. Sel NK memberikan respon cepat terhadap sel yang terinfeksi virus dan pembentukan tumor. Sel NK juga menunjukkan kemampuan untuk mengenali sel-sel yang tertekan tanpa adanya antibodi dan MHC sehingga memberikan reaksi imun yang jauh lebih cepat.(27)

Trombosit memiliki peran penting dalam memodulasi pembentukan bekuan darah. Selain itu, berbagai data yang ada menunjukkan bahwa trombosit memiliki peran penting pada inflamasi dan respon imun. Trombosit berkumpul pada lokasi yang mengalami kerusakan dan berlekatan dengan sel darah putih. Selanjutnya, trombosit melepaskan sitokin dan kemokin yang bersifat kemotaktik terhadap neutrofil dan monosit. Trombosit diperlukan untuk menargetkan limfosit, neutrofil dan monosit menuju ke situs inflamasi. Interaksi ini kemudian makin meningkatkan inflamasi. Trombosit juga berfungsi sebagai sel imun dengan cara menelan mikroba. Kehadiran trombosit mempengaruhi prognosis pada beberapa orang infeksi bakteri atau virus dan beberapa penyakit lainnya.(28)

Inflamasi yang terjadi pada pneumonia virus, seperti COVID-19, dan ketidakseimbangan respon imun merupakan akibat dari respon inflamasi yang berat dan respon imun yang buruk. Sehingga, biomarker inflamasi dan sistem imun yang beredar pada sirkulasi pasien dengan COVID-19 dapat menjadi indikator yang baik untuk menentukan prognosis pasien COVID-19.(29) Berbagai penelitian telah menganalisis hubungan berbagai biomarker inflamasi seperti *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR), *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) dan *Platelet to*

Lymphocyte Ratio (PLR) dengan keparahan gejala dan penggunaannya sebagai prediktor prognostik pada pasien COVID-19.(8,30,31)

Berikut beberapa marker inflamasi yang dapat menilai perbaikan maupun perburukan dari pasien COVID-19:

2.2.1 *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR)

Rasio neutrofil terhadap limfosit (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio* / NLR) adalah parameter baru yang dapat dengan mudah dihitung dari hasil hitung darah lengkap dan mencerminkan inflamasi sistemik. Namun, studi klinis menunjukkan bahwa NLR tidak hanya penanda inflamasi tetapi juga prediktor prognostik yang signifikan untuk banyak penyakit. Dalam berbagai kondisi klinis yang berbeda, status nutrisi atau NLR ditemukan terkait dengan mortalitas dan prognosis yang menunjukkan bahwa NLR mungkin juga terkait dengan status gizi pasien.(32)

Namun, penilaian NLR pada penyakit pneumonia akibat virus masih jarang diaplikasikan. Dalam penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Yang, *et al.* (2020) pada pasien COVID-19 tanpa gejala berat dibandingkan dengan pasien gejala berat, mengungkapkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada COVID-19. Penemuan ini juga mengindikasikan bahwa peningkatan NLR merupakan biomarker prognostik independen untuk pasien COVID-19. NLR dapat meningkatkan kapasitas mengevaluasi bagi klinisi terhadap pasien COVID-19. Selain itu, penggunaan usia dan NLR direkomendasikan sebagai alat praktis untuk menilai prognosis dan

mengevaluasi tingkat keparahan gejala klinis serta hasil luaran pada pasien COVID-19.(6)

Pada suatu penelitian kohort retrospective yang dilakukan di Wuhan, China pada 452 pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 ditemukan bahwa sebagian besar pasien yang terinfeksi menunjukkan limfopenia dan peningkatan kadar biomarker terkait infeksi. Menariknya, juga ditemukan jumlah neutrofil yang lebih tinggi dan jumlah limfosit yang lebih rendah, yaitu terjadi peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) pada kelompok COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan dengan kelompok dengan gejala ringan. NLR, diketahui sebagai penanda infeksi dan inflamasi sistemik, telah dipelajari sebagai prediktor infeksi bakteri, termasuk pneumonia. Peningkatan NLR dalam penelitian ini, konsisten dengan temuan lain oleh Wang, *et al.* (2020) pada penelitian *single centre* retrospektif menunjukkan bahwa beberapa pasien dengan COVID-19 mengalami peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit selama fase berat.(7)

Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) memperhitungkan kadar neutrofil dan limfosit, dan diusulkan sebagai biomarker baru untuk peradangan sistemik. NLR yang tinggi merupakan hasil dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Respon inflamasi dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit. Respon disregulasi sel imun yang tidak teratur dan kelainan imunologis sebagai konsekuensinya dipercaya memainkan peran penting dalam tingkat keparahan

penyakit yang disebabkan oleh virus. Ketika respon imun tidak teregulasi, akan menghasilkan peradangan yang berlebihan, bahkan kematian. Hal ini telah diteliti dengan hasil bahwa NLR merupakan faktor resiko independen terhadap kematian pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.(33)

Jumlah limfosit total (*total lymphocyte count/ TLC*) adalah salah satu komponen dari tes hitung darah lengkap rutin terkait dengan malnutrisi. Jumlah limfosit Total (TLC) <1.200 sel/mm³ terkait dengan malnutrisi, dan TLC <900 sel mm³ terkait dengan malnutrisi berat. Pada starvasi akut atau kronis, limfosit T akan berkurang dimana jumlahnya akan meningkat dengan realimentasi. Jumlah limfosit dapat digunakan sebagai parameter nutrisi dan sebagai prediktor prognosis.(34)

Jumlah total limfosit dihitung melalui leukogram menggunakan persentase limfosit dan nilai limfosit (ml). Titik batas yang digunakan untuk klasifikasi status nutrisi (penipisan imunologis) menurut TLC adalah: (35)

- 2000 sel / mm³ (normal),
- 1.200 hingga 2.000 sel / mm³ (depleksi ringan),
- 800 hingga 1.199 sel / mm³ (depleksi sedang), dan
- <800 sel / mm³ (depleksi berat).

Penentuan rasio netrofil terhadap limfosit (NLR) berdasarkan persamaan :(36)

$$NLR = \frac{\text{Neutrophils (cells mm}^3\text{)}}{\text{Lymphocytes (cells mm}^3\text{)}}$$

Dalam penelitian retrospektif pada populasi terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan oleh Yang dan koleganya (2020), juga menganalisa nilai *cut-off* dari NLR melalui analisis *receiver operating curve* (ROC), dimana nilai optimal batas sebesar 3,3 untuk NLR menunjukkan kemungkinan prognostik gejala klinis yang kuat untuk perubahan gejala klinik ringan menjadi berat. Hasil ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tertinggi serta *areas under the curve* (AUC) terluas.(6)

2.2.2 Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR)

Sebuah studi baru oleh para peneliti Spanyol sebagai bagian dari proyek GENCOVID, yang diterbitkan pada Juni 2020, menunjukkan bahwa monosit terutama terlibat dalam memicu respon imun hiperinflamasi yang mendasari infeksi COVID-19 yang berat. Ini dapat membantu dalam pengembangan langkah-langkah terapi selektif untuk memodulasi peran sel darah perifer ini dalam menyebabkan gejala infeksi yang serius dan sering kali fatal yang menyertai sindrom pernapasan akut akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2).(31)

Rasio limfosit terhadap monosit (*Lymphocyte to Monocyte Ratio*/LMR) ditemukan sebagai penanda inflamasi sistemik yang baru. LMR dihitung dengan membagi jumlah limfosit dengan jumlah monosit.(37)

Limfopenia dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh. Monosit yang bersirkulasi dapat mengurangi immunosurveillance melalui diferensiasi menjadi makrofag.(38) LMR dibawah 2.57 dianggap beresiko tinggi untuk terjadinya gejala/penyakit lebih berat.(37,39)

2.2.3 Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR)

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian yang melaporkan bahwa platelet dan limfosit memainkan peran penting dalam proses inflamasi. Oleh karena itu, *The platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR), sebuah faktor inflamasi baru, telah mendapat perhatian dalam penelitian karena perannya sebagai indikator inflamasi.(40) *Platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) dihitung dari jumlah trombosit dibagi jumlah limfosit, dimana keduanya diperoleh dari sampel darah yang sama.(41)

Dalam serangkaian kasus *severe novel coronavirus pneumonia*, dari 30 pasien yang dirawat inap dengan COVID-19 terkonfirmasi di rumah sakit pusat kota *Huizhou municipal central hospital* dari Januari 2020 hingga Februari 2020 dilakukan analisis secara retrospektif. Data demografi, klinis, hasil pemeriksaan darah rutin dan laboratorium lain, serta data perawatan dikumpulkan dan dianalisis. Kemudian hasil dari pasien dengan kondisi berat dan pasien tanpa kondisi yang berat dibandingkan. Analisis univariat menunjukkan bahwa: usia, nilai puncak trombosit, dan nilai PLR pada puncak trombosit adalah faktor yang mempengaruhi pasien dengan kondisi berat, analisis multivariat menunjukkan bahwa nilai PLR pada puncak trombosit selama pengobatan adalah faktor independen yang mempengaruhi pada pasien dengan kondisi berat. Hari rawat inap rata-rata pasien dengan puncak trombosit selama pengobatan lebih lama daripada hari tanpa puncak trombosit ($P < 0,05$). Usia rata-rata pasien dengan puncak trombosit selama pengobatan lebih tua daripada mereka yang tanpa puncak trombosit ($P < 0,05$). Para pasien

dengan trombosit yang meningkat secara signifikan selama perawatan memiliki hari rawat inap rata-rata yang lebih lama. Dan semakin tinggi PLR pasien selama perawatan memiliki hari rawat inap rata-rata lebih lama.(30)

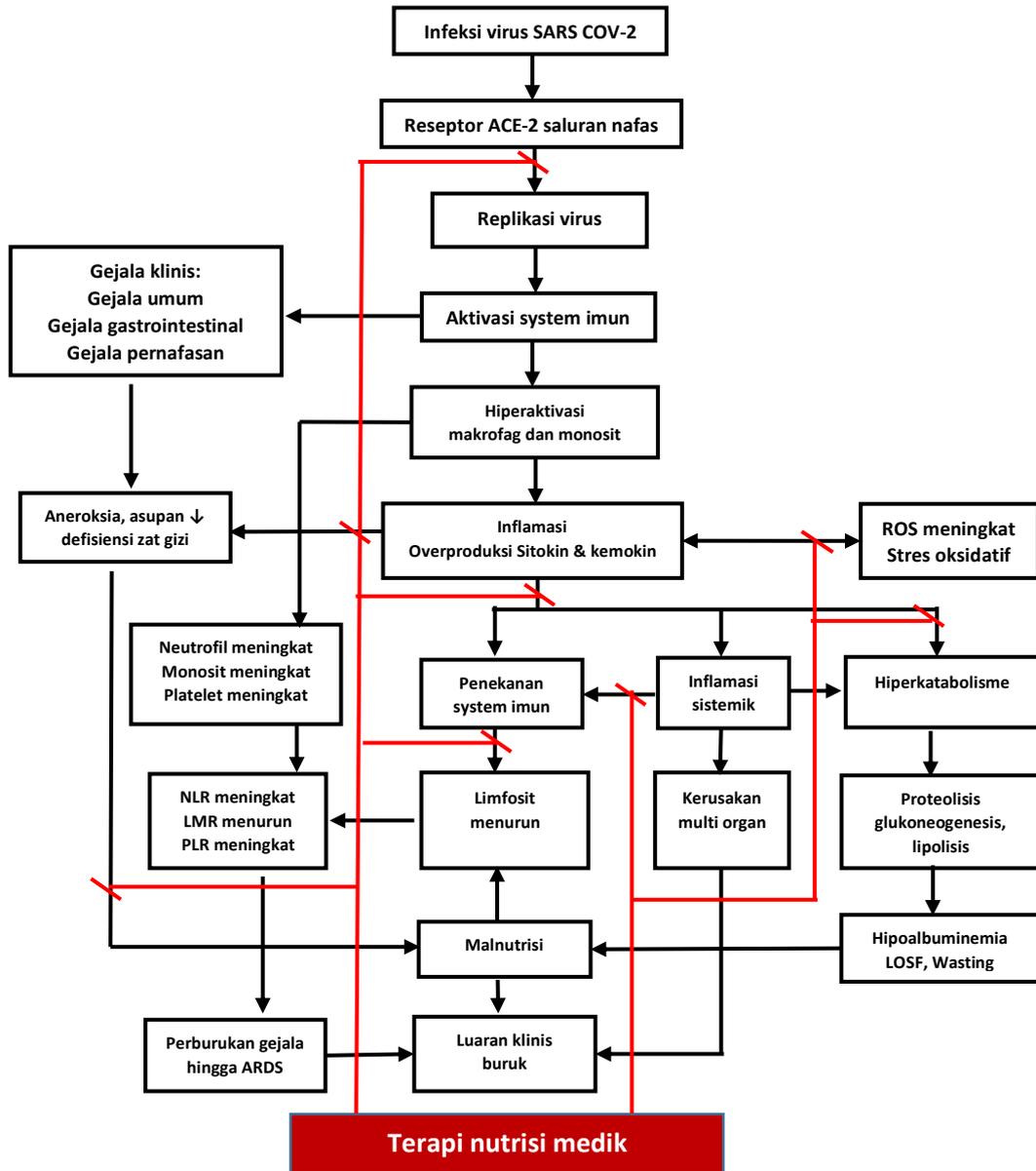
Laporan kasus tersebut menunjukkan bahwa jumlah trombosit dan perubahan dinamisnya selama pengobatan dapat memberi kesan pada tingkat keparahan dan prognosis penyakit. Pasien dengan trombosit yang meningkat secara signifikan dan hari rawat inap rata-rata yang lebih lama dapat terkait dengan badai sitokin. PLR pasien memberi arti pada tingkat badai sitokin, yang dapat menjadi indikator baru dalam pemantauan pada pasien dengan COVID-19.(30)

Adapun nilai *cutt-off* untuk PLR juga dianalisis dalam penelitian oleh Yang, *et al* (2020), melalui studi restrospektif terhadap karakteristik klinik dan laboratorium pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di China, mendapatkan nilai 180 sebagai nilai *cut-off* dari PLR yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.(6)

BAB III

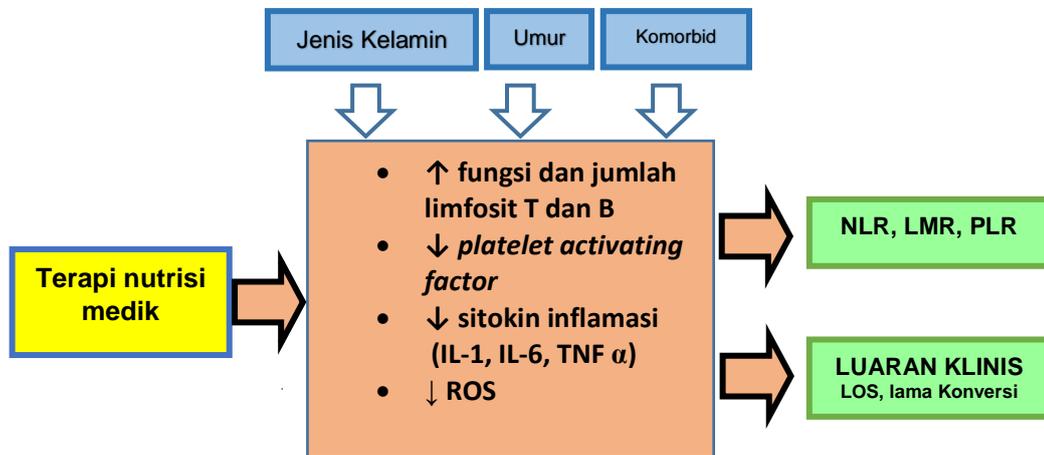
KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep penelitian

Keterangan:

-  Variabel bebas yang diteliti
-  Variabel tergantung yang diteliti
-  Variabel Perancu
-  Variabel antara

3.3 Hipotesis Penelitian

Terapi nutrisi medik memiliki pengaruh terhadap luaran klinis pasien COVID-19 yaitu *length of stay* (LOS) dan lama konversi swab PCR