

Obesitas Sebagai Faktor Risiko Keparahan Pada COVID-19

Nadia Wdhi Aqmarina¹, Erika Diana Risanti², Iin Novita Nurhidayati Mahmudah², Safari Wahyu
Jatmiko²,

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Dosen Pengajar, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Email: Nadia Widhi Aqmarina, Email: j500170042@student.ums.ac.id

Abstrak

Keywords:

Obesitas, keparahan,
COVID-19

Obesitas diketahui sebagai peradangan kronis derajat rendah. Hal ini menjadi faktor yang dapat menyebabkan keparahan pada gejala COVID-19. Gejala COVID-19 dinyatakan dalam asimtomatis hingga kritis dan obesitas dicurigai memiliki peran dalam tingkat keparahan COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara obesitas dengan tingkat keparahan COVID-19. Penelitian ini dilakukan pada 13 Desember 2020 pada mesin pencarian Pubmed, Science Direct dan Google Scholar dengan memasukkan kata kunci (*obesity OR overweight AND risk factor AND (severe OR severity) AND fatality rate AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR Novel coronavirus)*). Selanjutnya dilakukan skrining sesuai dengan kriteria restriksi yang telah ditetapkan dan mengelompokkan artikel penelitian dalam tabel lalu diurutkan sesuai alfabet nama peneliti. Data yang sudah terkumpul selanjutnya dilakukan penarikan kesimpulan, sehingga didapatkan sampel sebanyak 11 artikel berasal dari Negara Italia, China, New York, USA dan Prancis. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan adanya hubungan antara BMI dan nilai risiko yang menyebabkan keparahan pada COVID-19. Semakin tinggi kenaikan angka BMI akan memberikan nilai risiko yang lebih tinggi pula. Keparahan penyakit ditandai dengan penggunaan alat bantu pernafasan (IMV, NIV, oksigenasi dan ECMO), penggunaan ruang ICU, penurunan PaO₂ dan SaO₂ serta hipoksemia.

1. PENDAHULUAN

Coronavirus Disease (COVID-19) adalah penyakit pneumonia jenis baru yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini pertama kali diidentifikasi pada bulan Desember 2019 di Wuhan, China (1). COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang

merupakan virus RNA dan termasuk jenis *Betacoronavirus*. Pada analisis filogenik, ditemukan bahwa virus ini termasuk dalam subgenus yang sama dengan yang menyebabkan SARS yaitu *Sarbecovirus* (2). Virus corona merupakan zoonosis dan penularan dapat melalui droplet serta kontak dengan virus secara langsung (3)

Data per 13 November 2020 secara global terdapat 49.578.590 kasus

terkonfirmasi, dengan 1.245.717 diantaranya dilaporkan meninggal (4). Sedangkan data di Indonesia terdapat 437.716 kasus positif, dengan 368.298 diantaranya kasus sembuh dan 14.614 kasus meninggal (5).

Prognosis COVID-19 dipengaruhi oleh umur dan penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes mellitus, penyakit pulmoner dan obesitas (6). Obesitas adalah suatu kondisi adanya akumulasi lemak yang berlebih atau abnormal yang dapat menimbulkan efek buruk bagi kesehatan. Hal ini terkait dengan banyaknya kematian yang disebabkan oleh kelebihan berat badan dan obesitas daripada kekurangan berat badan. *World Health Organization* melaporkan terdapat lebih dari 650 juta usia dewasa yang mengalami obesitas secara global pada tahun 2016 sedangkan tahun 2019 diperkirakan bahwa 38,2 juta anak dibawah lima tahun mengalami obesitas (7)

COVID-19 memiliki gambaran manifestasi yang luas dan beragam, mulai dari asimtomatis (tanpa gejala) hingga gejala pernafasan parah. Salah satu faktor penting dalam hal ini dan dapat memperburuk keadaan adalah obesitas. Obesitas dikarakteristikan sebagai keadaan peradangan kronis tingkat rendah yang berdampak pada penyakit menular baik secara langsung maupun tidak langsung. Jaringan adiposa menghasilkan sejumlah besar adipokin yang bertindak sebagai sinyal molekuler dengan beragam efek pada sistem organ termasuk paru-paru (8,9).

Pasien obesitas mengalami penurunan konsentrasi adiponektin dan peningkatan leptin yang lebih tinggi. Kelebihan leptin menyebabkan kondisi yang lebih proinflamasi sehingga mengarah pada disfungsi imunitas bawaan. Terdapat laporan bahwa pada pasien COVID-19 bisa terjadi hipersindrom inflamasi (badai sitokin) dengan produksi sitokin dan kemokin yang dapat menyebabkan ARDS dan kegagalan beberapa organ (10,11)

Hasil pengamatan yang dilakukan Foncea *et al* (2020) menunjukkan bahwa

kebutuhan ventilator mekanik secara signifikan lebih tinggi pada obesitas (81,8%) dibandingkan pasien kurus (41,9%). Didukung oleh penelitian Rezende *et al* (2020) yaitu 22% dari 51.770 pasien COVID-19 di Brazil yang obesitas cenderung mengalami infeksi progresif sehingga mengakibatkan peningkatan keparahan kondisi (12,13).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara obesitas dan tingkat keparahan COVID-19. Diharapkan dari penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah yaitu membuktikan adanya keterkaitan obesitas sebagai faktor risiko keparahan COVID-19 dan memberikan pengetahuan kepada tenaga kesehatan maupun masyarakat bahwa pasien dengan obesitas yang menderita COVID-19 memerlukan perhatian lebih serta perawatan yang intensif sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas.

2. METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah *literatur review*. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan pencarian artikel di mesin pencarian Pubmed, Science Direct dan Google Scholar pada tanggal 13 Desember 2020. Kata kunci yang digunakan adalah (*obesity OR overweight*) AND *risk factor* AND (*severe OR severity*) AND *fatality rate* AND (*COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR Novel coronavirus*). Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel penelitian, diterbitkan antara tahun 2019-2020, artikel dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Sedangkan kriteria eksklusi bila tidak tersedia dalam *full text* dan merupakan penelitian *in vitro*.

Analisis data yang digunakan adalah *narrativ review* yaitu mengelompokkan data hasil ekstraksi yang sesuai dengan hasil yang diukur. Jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi selanjutnya dijadikan satu dalam bentuk tabel kemudian diurutkan sesuai alfabet nama peneliti. Data yang sudah terkumpul

selanjutnya dilakukan penarikan kesimpulan.

Penelitian yang dilakukan telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan nomor 3285/C.1/KEPK-FKUMS/I/2021.

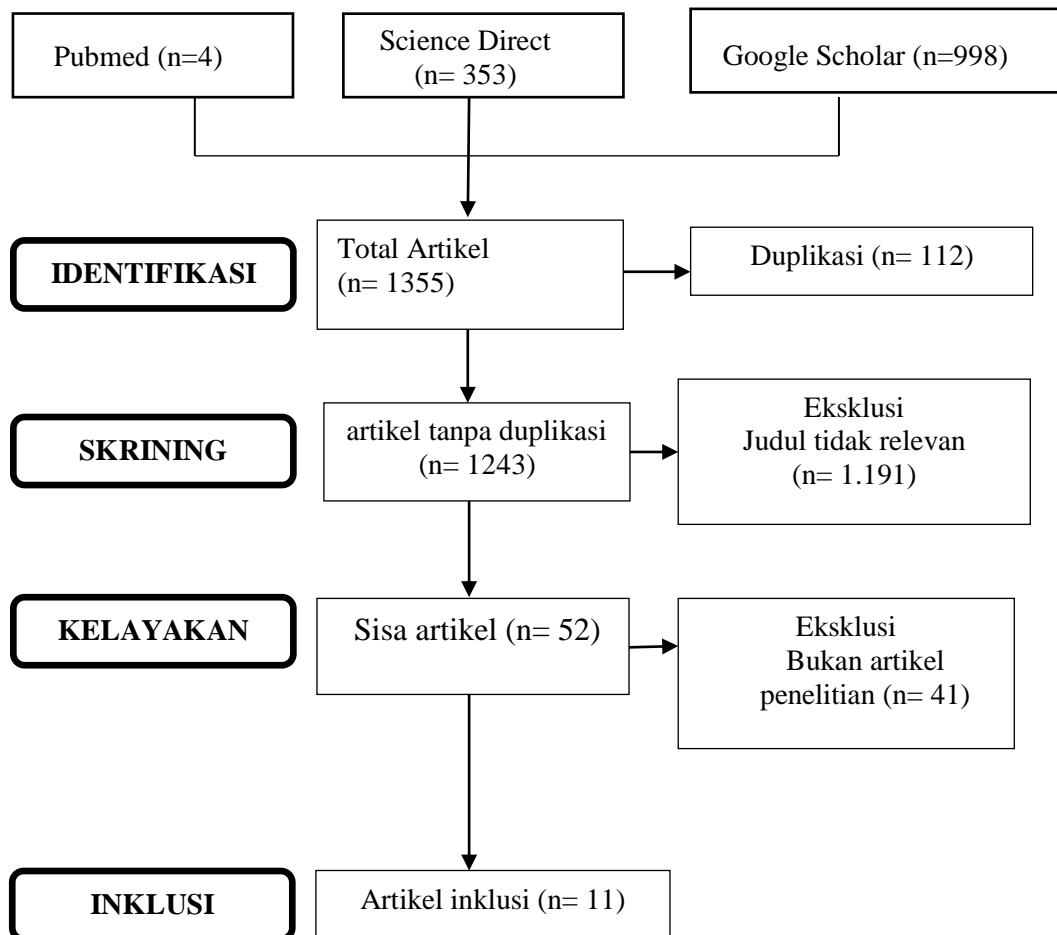
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pencarian, ditemukan total artikel 1.355 dan teridentifikasi duplikat sebanyak 112 artikel. Kemudian dilakukan skrining sehingga ditemukan 1.191 artikel yang tereksklusi karena judul tidak relevan. Sisa artikel adalah 52, kemudian dilakukan uji kelayakan dan ditemukan sebanyak 41 artikel tereksklusi karena bukan merupakan penelitian murni, sehingga didapatkan 11 artikel untuk dilakukan review (tabel 1). Sebelas artikel

berasal dari Negara Italia, China, Amerika Serikat dan Prancis. Diantaranya adalah penelitian Busseto *et al* (14), Cai Q *et al* (15), Cai SH *et al* (16), Hajifathalian *et al* (17), Kalligeros *et al* (18), Moriconi *et al* (19), Palaiodimos *et al* (20), Pettit *et al* (21), Rottoli *et al* (22), Simonnet *et al*(23) serta Zhu *et al* (24).

Pada tabel 2 menampilkan hubungan antara IMT dan nilai risiko yang dapat menyebabkan keparahan pada COVID-19. Tidak satupun penelitian yang mengungkapkan bahwa risiko keparahan COVID-19 didapatkan pada pasien dengan IMT *underweight* dan normal, melainkan dimulai dengan IMT *overweight*. *World Heath Orgaisazion* mengklasifikasikan indeks massa tubuh (IMT) menjadi *underweight* (<18,5), normal (18,5-22,9), *overweight* (23-24,5), obesitas I (25-29,9), obesitas II (>30).

Tabel 1. Pencarian Artikel



Tabel 2. Nilai risiko keparahan pada pasien obesitas.

No	Penulis	Negara	Desain	Obesitas (IMT)	Outcome	OR/RR	p value
1	Busseto, L., et al. 2020	Italia	Retrospective Cohort	>25	NIV+IMV SEMI+ICU	4,19 11,65	0,012 <0,001
2	Cai, Q., et al 2020	China	Case series study	30-34,9 35-39,9	ICU, IMV, ECMO	1,89 3,40	0,05 0,007
3	Cai, S. H., et al. 2020	China	Retrospective cohort	>24	ICU	1,25	0,005
4	Hajifathalian, M., et al. 2020	New York	Retrospective review	>30	ICU Intubasi	1,76 1,72	0,001 0,002
5	Kalligeros, M., et al. 2020	USA	Retrospective Cohort	>35	IMV	5,84	0,036
6	Moriconi, D., et al. 2020	Italia	Cohort Study	>30	↓PaO ₂ ↓SaO ₂ ↑Oksigenasi	-	0,042 0,049 0,047
7	Palaiodimos, L., et al. 2020	USA	Retrospective Study	>35	↑Oksigenasi Intubasi	2,16 2,27	0,03 0,012
8	Pettit, N., et al. 2020	USA	Retrospective Cohort	>30	Hipoksemia	1,5	<0,0005
9	Rottoli, M., et al. 2020	Italia	Retrospective Cohort Study	30-35 >35	ICU	4,96 6,58	<0,001 <0,001
10	Simonnet, A., et al. 2020	Prancis	Retrospective Cohort	>35	IMV	6,75	0,015
11	Zhu, Z., et al. 2020	USA	Cohort Study	25-29,9 30-34,9 35-39,9 >40	-	1,55 1,92 3,09 3,45	<0,001 <0,001 <0,001 <0,001

Semakin tinggi kenaikan angka IMT maka akan memberikan nilai risiko yang lebih tinggi pula pada keparahan penyakit. Hal ini didukung dengan adanya nilai p value, dimana akan memiliki nilai bermakna bila <0,05.

Keparahan perjalanan penyakit COVID-19 pada penelitian ditandai dengan outcome penggunaan alat bantu pernafasan (IMV, NIV, oksigenasi, ECMO), penggunaan ruang SEMI ICU/ICU, penurunan PaO₂ dan SaO₂ serta hipoksemia.

Obesitas adalah masalah kesehatan yang meningkat menjadi epidemik diseluruh dunia. Obesitas dikenal sebagai inflamasi kronis stadium rendah yang ditandai dengan peningkatan penanda inflamasi sistemik. Orang yang menderita obesitas memiliki

sekresi leptin yang lebih tinggi dan adiponektin yang lebih rendah. Leptin adalah adipokin proinflamasi utama yang mempengaruhi respon imun bawaan dan adaptif serta merangsang produksi sistem proinflamasi IL-2, INF- γ dan TNF- α . Adiponektin berperan dalam menghambat sitokin proinflamsi dan menginduksi sitokin anti inflamsi.

Hal tersebut dapat menyebabkan tubuh cenderung lebih proinflamasi dan memacu untuk terjadinya disfungsi imunitas bawaan (9). Keadaan ini dapat memperkuat respon inflamasi jika terdapat infeksi SARS-CoV-2 dengan terjadinya badai sitokin, serta dapat meningkatkan risiko komplikasi dari COVID-19 (19).

Badai sitokin akan menyebabkan respon inflamasi yang agresif yang mengarah pada pelepasan sejumlah besar sitokin proinflamasi. Oleh karena itu, dapat menyebabkan peningkatan *high molecular weight hyaluronan* (HMW-HA) karena ekspresi berlebih HAS2 di endothelium, sel epitel, alveolar paru dan fibroblast. Hal ini mengakibatkan adanya produksi dan akumulasi hialuronat secara berlebih dan dapat menyerap molekul air dalam jumlah besar karena sifat higroskopisnya. Menurut penelitian Hellman *et al.*, (2020) pewarnaan paru paru pasien COVID-19 yang sudah meninggal ketika dilakukan otopsi, menunjukkan adanya akumulasi hialuronat yang menghalangi alveoli dengan adanya sumbatan eksudat. Dari CT Scan yang dilakukan, juga ditemukan putih berisi cairan yang dikenal sebagai ground glass pada pasien COVID-19. Sangat memungkinkan bahwa hialuronat merupakan salah satu faktor utama terkait dengan edema paru yang mengarah pada ARDS dan prognosis yang buruk (25,26). Hal ini dapat mengindikasikan untuk kebutuhan penggunaan ventilator mekanik.

Mekanisme lain yang dapat dijelaskan adalah terkait terjadinya konsentrasi ACE-2 yang lebih tinggi. ACE-2 telah diakui sebagai koreseptor pada COVID-19 dan diekspresikan pada beberapa bagian tubuh seperti jantung, paru-paru, gastrointestinal dan ginjal. Peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 juga terjadi pada jaringan adiposa. Tubuh yang memiliki lebih banyak adiposit maka memiliki lebih banyak reseptor ACE-2 untuk menangkap virus SARS-CoV-2 (27)

ACE-2 merupakan bagian dari RAS yang akan mengikat protein spike dari SARS-CoV-2. Ikatan tersebut mengakibatkan penurunan ekspresi ACE-2, dimana akan menghambat efek proteksi ACE-2 yang berkontribusi terhadap keparahan gejala klinis di paru-paru. Terjadinya ARDS diduga disebabkan oleh ketidakseimbangan sistem RAS yang tercermin dari peningkatan aktivitas angiotensin II, dan penurunan aktivitas angiotensin 1-7 (28). Kondisi ini akan menimbulkan manifestasi yang lebih berat dan menimbulkan derajat keparahan yang

lebih tinggi. Beberapa pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 juga dengan cepat berkembang menjadi pasien yang sakit kritis, di mana penyakit biasanya bermanifestasi sebagai ARDS. Pasien ARDS ditandai dengan $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg dan pada rontgen menunjukkan bayangan patchy. (10). Hal ini memiliki berkontribusi dalam penggunaan alat bantu nafas dan perawatan ICU.

COVID-19 dapat mengakibatkan kondisi klinis yang berbeda pada tiap individu. Perbedaan kasus ringan dengan berat ditandai dengan adanya sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan *C-reactive protein* juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat (29).

Risiko terjadi keparahan penyakit lebih tinggi seiring dengan peningkatan IMT. Hal ini disebabkan IMT yang meningkat diatas normal memiliki efek mengganggu dinamika pernafasan, mengurangi volume ekspirasi paksa, dan kapasitas vital paksa. Perubahan mekanisme pernafasan secara langsung mempengaruhi kemampuan pasien untuk mempertahankan oksigenasi yang memadai (17).

Pasien obesitas juga dapat meningkatkan risiko suatu ARDS. Fisiologi pernafasan pada pasien obesitas dapat menjelaskan peningkatan risiko kejadian ARDS. Perubahan anatomi dan fisiologis diamati pada pasien obesitas, seperti wajah, leher, faring, dinding dada, dan paru-paru. Lemak perut yang berlebihan dapat meningkatkan tekanan perut. Perpindahan diafragma ke atas, ditambah dengan peningkatan berat dinding dada, dapat meningkatkan tekanan pleura dasar. Ketika terjadi pembatasan pergerakan diafragma dan dinding dada, dapat terjadi pengurangan kapasitas sisa fungsional dan mengganggu pernafasan. Selain itu juga dapat penurunan kapasitas residu fungsional dan oksigenasi arteri (30).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa obesitas dapat menjadi faktor risiko keparahan pada

COVID-19 dan semakin tinggi nilai IMT akan memberikan nilai resiko yang lebih tinggi pula. Sehingga pasien dengan obesitas (IMT yang lebih tinggi) harus mendapat intervensi segera untuk menghindari perkembangan penyakit yang lebih parah.

REFERENSI

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus (Covid-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109(January):1–4.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
3. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature [Internet].* 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [cited 2020 Nov 13]. Available from: <https://covid19.who.int/>
5. Beranda | Satgas Penanganan COVID-19. [cited 2020 Nov 13]. Available from: <https://covid19.go.id/>
6. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94(April):91–5.
7. Obesity and overweight. 2017 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Cardone M, Yano M, Rosenberg AS, Puig M. Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation. *Front Immunol.* 2020;11(May).
9. Salvator H, Grassin-Delyle S, Naline E, Brollo M, Fournier C, Couderc LJ, et al. Contrasting Effects of Adipokines on the Cytokine Production by Primary Human Bronchial Epithelial Cells: Inhibitory Effects of Adiponectin. *Front Pharmacol.* 2020;11(February):1–9.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
11. Richard C, Wadowski M, Goruk S, Cameron L, Sharma AM, Field CJ. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):1–10.
12. Foncea HZ, Francaux M, Deldicque L, Hawley JA. Does High Cardiorespiratory Fitness Confer Some Protection Against Proinflammatory Responses After Infection by SARS-CoV-2? Obesity. 2020;28(8):1378–81.
13. Rezende LFM, Thome B, Schweitzer MC, de Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2020;54(June).
14. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, et al. Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity.* 2020;28(9):1600–5.
15. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1392–8.
16. Cai SH, Liao W, Chen SW, Liu LL, Liu SY, Zheng ZD. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):5–11.
17. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, Shah S, Fortune B, Krisko T, et al. Obesity is Associated with Worse Outcomes in COVID-19: Analysis of Early Data from New York City. *Obesity.* 2020;28(9):1606–12.
18. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease

- Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity* [Internet]. 2020;28(7):1200–4. Available from: doi:10.1002/oby.22859
19. Moriconi D, Masi S, Rebelos E, Virdis A, Laura M, Marco S De, et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding Diego. 2020;(January). Available from: <http://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.05.009>
 20. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108(May).
 21. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway JP, Pursell K, Ash D, Patel B, et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity*. 2020;28(10):1806–10.
 22. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. Vol. 183, *European Journal of Endocrinology*. 2020. 389–397 p.
 23. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195–9.
 24. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: Analysis of population-based cohort data. *Metab Clinical Exp* [Internet]. 2020;(January). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154345>
 25. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, Cajander S, Dorofte L, Ahlm C, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? *J Biol Chem*. 2020;295(45):15418–22.
 26. Ontong P, Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19. *EXCLI J*. 2021;20:117–25.
 27. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(January):655–9.
 28. Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J*. 2020;403–7.
 29. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(4):424–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25685>
 30. De Jong A, Verzilli D, Jaber S. ARDS in Obese Patients: Specificities and Management. *Crit Care*. 2019;23(1).