

TESIS

**KORELASI ANTARA KETEBALAN LEMAK EPIKARDIAL BERDASARKAN
PEMERIKSAAN CT SCAN TORAKS DENGAN DERAJAT STENOSIS
ARTERI KORONER BERDASARKAN SKOR GENSINI
PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER STABIL**

**CORRELATION BETWEEN EPICARDIAL FAT THICKNESS BASED ON
THORACIC CT SCAN EXAMINATION WITH DEGREE OF STENOSIS
CORONARY ARTERY BASED ON GENSINI SCORE
IN STABLE CORONARY HEART DISEASE**

WAHYU PUSPITA IRJAYANTI



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**KORELASI ANTARA KETEBALAN LEMAK EPIKARDIAL BERDASARKAN
PEMERIKSAAN CT SCAN TORAKS DENGAN DERAJAT STENOSIS
ARTERI KORONER BERDASARKAN SKOR GENSINI
PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER STABIL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

WAHYU PUSPITA IRJAYANTI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

KORELASI ANTARA KETEBALAN LEMAK EPIKARDIAL BERDASARKAN PEMERIKSAAN CT SCAN TORAKS DENGAN DERAJAT STENOSIS ARTERI KORONER BERDASARKAN SKOR GENSINI PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER STABIL

Disusun dan diajukan oleh :

WAHYU PUSPITA IRJAYANTI

Nomor Pokok :C125171009

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter-Spesialis Program Studi Pendidikan
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 28 April 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed
NIP.19721223200212 2 001

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP/19710908 200212 2 002

Ketua Program Studi

Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19710908 200212 2 002



Prof. Dr.dr.Haerani Rasylid,M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Wahyu Puspita Irfayanti
NIM : C125171009
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : S2/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **“Korelasi antara Ketebalan Lemak Epikardial Berdasarkan Pemeriksaan CT Scan Toraks dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner Berdasarkan Skor Gensini pada Penyakit Jantung Koroner Stabil”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari, karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, Mei 2022

Menyatakan

dr. Wahyu Puspita Irfayanti

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“KORELASI ANTARA KETEBALAN LEMAK EPIKARDIAL BERDASARKAN PEMERIKSAAN CT SCAN TORAKS DENGAN DERAJAT STENOSIS ARTERI KORONER BERDASARKAN SKOR GENSINI PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER STABIL”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis -1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik, dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan sebagai pihak, maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Ketua Komisi Penasehat
2. Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Sekertaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. dr. Nikmatia Latief, Sp. Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama

penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat, dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi FK Unhas ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin dan Kepala Instalasi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad. (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Dario Nelwan, Sp.Rad, dr. Rosdiana, M.Kes, Sp.Rad, dr. Rafika Rauf, Sp.Rad (K), dr. Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad, dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopolii, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Arfiana Besse, Sp.Rad, dr. M. Abduh, Sp.Rad, dr. Taufiqquhidayat, Sp.Rad, dr. Alia Amalia, Sp.Rad, dan dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSUPTN Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Suami saya Kapten (Ckm) dr. Martin Perdhana Muchlis, anak-anak saya Kiarakha Reznarendra Wardhana, Makaio Aqeelariq Wardhana, dan Aretha Shakayla Wardhana atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menjalani pendidikan.
6. Kedua orang tua saya Soewarno (alm) dan Binik Matin Sa'adah, mertua saya Muchlis Latif dan Laila Nisyah, kakak saya Kapten (CZI) Wahyu Hidayat, ST dan adik saya apt. Wahyu Kartika Sari, M.Farm yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat, doa dan dukungan moril maupun materil.
7. Teman terbaik terkhusus Silvia Suminto, Kevin Julius Tanady, dan Sumantri yang banyak membantu dan memberikan inspirasi dalam penyelesaian karya akhir ini. Teman PPDS angkatan Juli 2017 (Gerda Widya Ningsi, Meinevie Susanna Rondonuwu, Teuku Fadlian Syah, Alex Danu Puspito, Siswatry Hasyar, Solihin, Herdi Arnawan serta Ancilla Donata Del'amour) serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya dan keluarga selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
8. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, Juni 2022

Wahyu Puspita Irjayanti

ABSTRAK

WAHYU PUSPITA IRJAYANTI. Korelasi antara Ketebalan Lemak Epikardial berdasarkan Pemeriksaan CT Scan Toraks dan Derajat Stenosis Arteri Koroner Berdasarkan Skor Gensini pada Penyakit Jantung Koroner Stabil (dibimbing oleh Sri Asriyani dan Mirna Muis).

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit dengan dasar aterosklerosis yang hingga saat ini masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global. Dalam beberapa tahun terakhir perhatian khusus telah diberikan pada jaringan lemak epikardial yang diperkirakan berperan dalam perkembangan aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara ketebalan lemak epikardial berdasarkan pemeriksaan CT scan toraks dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada pasien penyakit jantung koroner (PJK) stabil. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Radiologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar dari bulan April 2020 - Maret 2022. Sampel sebanyak 70 orang yang terdiri atas 49 pasien laki-laki (70%) dan 21 pasien perempuan (30%) dari usia 31 - 74 tahun. Berdasarkan hasil analisis korelasi Pearson, kami menemukan, hubungan yang signifikan antara ketebalan lemak epikardial berdasarkan pemeriksaan CT scan toraks dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada pasien PJK stabil ($r = -0,610$ dan $p < 0,001$). Jadi, semakin tinggi ketebalan lemak epikardial, diikuti peningkatan derajat stenosis arteri koroner pada pasien PJK stabil.

Kata kunci: korelasi, ketebalan lemak epikardial, CT scan toraks, derajat stenosis arteri koroner, skor Gensini, PJK stabil



ABSTRACT

WAHYU PUSPITA IRJAYANTI. *The Correlation between Epicardial Fat Thickness based on Thoracic CT Scan Examination and Coronary Artery Steriosis Degree based on Gensini's Score in Stable Coronary Heart Disease (CHD)* (supervised by Sri Asriyani and Mirna Muis).

Cardiovascular disease is a disease based on an atherosclerosis which up to now is still the main cause of a morbidity and mortality globally. In the last recent years, special attention has been paid on the epicardial fatty tissue, which is predicted to play a role in the atherosclerosis development. The research aims at investigating the correlation between the epicardial fat thickness based on the thoracic CT Scan examination and the coronary artery steriosis degree based on the Gensini's score on the stable CHD. The research was conducted in the Radiology Installation of Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. The research was conducted from April 2020 to March 2022 with as many as 70 samples. There were 49 male patients (70%) and 21 female patients (30%) from 31 to 74 years old. The Pearson's correlation analysis result indicates that there is the significant correlation between the epicardial fat thickness based on the thoracic CT Scan examination and the coronary artery steriosis degree based on Gensini's score in the stable CHD patients ($r = 0.610$ and $p < 0.001$). Therefore, it can be concluded that the higher the epicardial fat thickness, the higher the coronary artery steriosis degree in the stable CHD patients will be.

Key words: Correlation, epicardial fat thickness, thoracic CT Scan, coronary artery steriosis degree, Gensini's score, stable CHD



DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN.....	i
KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
I. Latar Belakang	1
II. Rumusan Masalah	4
III. Tujuan Penelitian	4
III.1. Tujuan Umum	4
III.2. Tujuan Khusus	4
IV. Hipotesis Penelitian	5
V. Manfaat Penelitian	5
V.1. Manfaat teoritik	5
V.2. Manfaat aplikatif	5
V.3. Manfaat metodologi	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Definisi	6
II.2. Epidemiologi	6
II.3. Anatomi Jantung	7
II.4. Lemak Epikardial	10
II.5. Pencitraan dan Cara Pengukuran Ketebalan Lemak Epikardial ..	15
II.6. Anatomi Arteri Koroner	20
II.7. Mekanisme terjadinya aterosklerosis	21
II.8. Derajat Stenosis Arteri Koroner pada Penyakit Jantung Koroner	22
II.9. Hubungan antara Lemak Epikardial dengan Penyakit Jantung Koroner	24
BAB III KERANGKA PENELITIAN	28
III.1. Kerangka Teori	28
III.2. Kerangka Konsep	29
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	30
IV.1. Desain Penelitian	30
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	30
IV.3. Populasi Penelitian	30
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	30
IV.5. Perkiraan Sampel	31
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
IV.7. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	32
IV.8. Definisi Operasional dan Kriteria	32
IV.9. Cara Kerja	34
IV.10. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	37
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data	38
IV.12. Alur Penelitian	39

BAB V HASIL PENELITIAN	40
V.1. Dasar Dasar Sampel Penelitian	40
V.2. Nilai Ketebalan Lemak Epikardial berdasarkan Pemeriksaan CT Scan Toraks	42
V.3. Nilai Derajat Stenosis Arteri Koroner berdasarkan Skor Gensini..	43
V.4. Karakteristik Sampel Penelitian berdasarkan Ketebalan Lemak Epikardial.....	44
V.5. Karakteristik Sampel Penelitian berdasarkan Skor Gensini	46
V.6. Hubungan antara Ketebalan Lemak Epikardial berdasarkan Pemeriksaan CT Scan Toraks dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner berdasarkan Skor Gensini	47
BAB VI PEMBAHASAN	51
Keterbatasan Penelitian	57
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	58
VII.1.Kesimpulan	58
VII.2.Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	64

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Terminologi kompartemen lemak jantung	13
2. Molekul bioaktif jaringan lemak epicardial	14
3. Metode pencitraan untuk penilaian lemak epikardial	15
4. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	32
5. Data Dasar Sampel Penelitian	41
6. Distribusi Ketebalan Lemak Epikardial Berdasarkan CT Scan Toraks	42
7. Distribusi Derajat Stenosis Berdasarkan Skor Gensini	43
8. Pengujian Normalitas Variabel Usia, Ketebalan Lemak Epikardial dan Derajat Stenosis berdasarkan Skor Gensini	43
9. Hubungan Antara Ketebalan Lemak Epikardial Dengan Jenis Kelamin dan Faktor Risiko	44
10. Hubungan Antara Ketebalan Lemak Epikardial Dengan Usia	45
11. Hubungan Antara Skor Gensini Dengan Jenis Kelamin dan Faktor Risiko	46
12. Hubungan Antara Ketebalan Lemak Epikardial Dengan Usia	47
13. Hubungan Antara Ketebalan Lemak Epikardial dengan Derajat Stenosis Berdasarkan Skor Gensini	49
14. Nilai Signifikansi Ketebalan Lemak Epikardial dan Derajat Stenosis Berdasarkan Skor Gensini	50
15. Nilai konstanta persamaan untuk memprediksi Derajat Stenosis Berdasarkan Skor Gensini	50

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Skema anatomi Jantung Normal	8
2. Skema lapisan jantung dan perikardium menunjukkan lemak epikardial berada antara miokardium dan perikardium visceral	9
3. Skema anatomi lokalisasi dari lemak epikardial, perikardial dan periaortik	11
4. Skema lokasi lemak epikardial	12
5. Pengukuran ketebalan lemak epikardial dengan echocardiography transtoraks pada parasternal long axis dan short axis view. Lemak epikardial (ditunjukkan dengan panah) dengan peningkatan ketebalan lemak epikardial (1A dan 1B) dan ketebalan normal lemak epikardial	16
6. Lapisan perikardium (tanda panah putih), lemak epikardial (tanda bintang) dan lemak parakardial (bintang) pada pencitraan cardiac MR	17
7. Distribusi lemak pada epikardium, mediastinum parakardial, aorta descendens, dan paravertebral	19
8. Ketebalan lemak epikardial (panah) level basis, media, apex ventrikel kanan, right, anterior, left interventricular groove, superior et inferior interventricular groove pada CT Scan toraks tanpa dan dengan kontras	19
9. Skema anatomi normal arteri koroner	20
10. Proses pembentukan aterosklerosis	21
11. Penilaian derajat stenosis arteri koroner dengan skor Gensini	23

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

ACC	:	American College of Cardiology
AHA	:	American Heart Association
AMPK	:	Adenosine Monophosphate-activated Proterin Kinase
BAT	:	Brown Adipose Tissue
CABG	:	Coronary Artery Bypass Graft
CMR	:	Cardiac Magnetic Resonance
CRP	:	C-reactive Protein
CT	:	Computed Tomography
DM	:	Diabetes Mellitus
EFV	:	Epicardial Fat Volume
EMR	:	Electronic Medical Record
Hs-CRP	:	high sensitivity C-reactive protein
ICAM	:	Intracellular Adhesion Molecule
IL-1	:	Interleukin-1
IL-6	:	Interleukin-6
IMT	:	Indeks Massa Tubuh
IVG	:	Interventricular Groove
LAD	:	Left Anterior Descending
LCx	:	Left Circumflex
LDL	:	Low Density Lipoprotein
LMA	:	Left Main Artery

MCP-1	:	Monosit Chemoattractant Protein-1
MMP	:	Matrix Metalloproteinase
MRI	:	Magneting Resonance Imaging
mRNA	:	messenger Ribo Nucleic Acid
NF-kB	:	Nuclear Factor-kB
NO	:	Nitric Oxide
NSTEMI	:	Non ST Elevation Miocard Infarct
OM	:	Obtuse Marginal
PACS	:	Picture Archieving Communication System
PAI-1	:	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PCI	:	Percutaneus Coronary Intervention
PDA	:	Posterior Descending Artery
PJK	:	Penyakit Jantung Koroner
PJT	:	Pusat Jantung Terpadu
PKV	:	Penyakit Kardiovaskuler
PLA	:	Posterolateral Artery
RANTES	:	Regulated Upon Activation normal T-cel and Secreted
RCA	:	Right Coronary Artery
ROS	:	Reactive Oxygen Species
RSWS	:	Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
RV	:	Right Ventricle
SAT	:	Subcutan Adipose Tissue
spLA2-IIA	:	secretory type II Phospolipase A2
SPSS	:	Statistical Package for Sosial Science

STEMI	:	ST Elevation Miocard Infarct
TLR	:	Toll-like Receptor
TNF- α	:	Tumor Necrosis Factor - α
USG	:	Ultra Sonography
VAT	:	Visceral Adipose Tissue
WAT	:	White Adipose Tissue
WHO	:	World Health Organization
WISE	:	Women's Ischemia Syndrome Evaluation

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Rekomendasi Persetujuan Etik	64
2.	Data dan Sampel Penelitian	65
3.	<i>Curriculum Vitae</i>	69

BAB I

PENDAHULUAN

I. Latar Belakang

Penyakit jantung dan pembuluh darah atau penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyakit tidak menular yang hingga saat ini masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global. (Rilantono & Rahajoe, 2014) Kasus prevalensi total PKV hampir dua kali lipat dari 271 juta pada tahun 1990 menjadi 523 juta pada tahun 2019, dan jumlah kematian akibat PKV terus meningkat dari 12,1 juta pada tahun 1990, mencapai 18,6 juta pada tahun 2019. (Roth, 2021) Angka kematian akibat PKV diprediksi akan terus meningkat dan diperkirakan pada tahun 2030 akan mencapai 23,3 juta kematian. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Indonesia juga akan mengalami peningkatan penderita penyakit kardiovaskular dan kondisi ini akan memberikan beban kesakitan, kecacatan dan beban sosial ekonomi bagi keluarga penderita, masyarakat, dan negara. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit dengan dasar aterosklerosis, yakni suatu inflamasi kronik yang melibatkan pembuluh darah koroner. Inflamasi berperan penting dalam setiap tahap aterosklerosis mulai dari perkembangan hingga terjadinya ruptur plak yang dapat mencetuskan proses aterotrombosis. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu proses inflamasi karena sel yang berperan yaitu makrofag berasal dari monosit dan limfosit. (Ross, 1999) Proses aterosklerosis ditandai dengan disfungsi endotel, pembentukan sel busa (foam cell), kerak lemak (fatty streak), dan lesi jaringan ikat (fibrous cap). (Ross, 1999) (Libby, 2019)

Dalam beberapa tahun terakhir perhatian khusus telah diberikan pada jaringan lemak epikardial (*epicardial adipose tissue*), yang dapat diukur

dengan teknik pencitraan jantung non-invasif. Lemak epikardial adalah kompartemen lemak unik yang berada diantara dinding luar miokardium dan lapisan dalam perikardium visceral, diperkirakan berperan dalam perkembangan aterosklerosis. (Nagy & Jermendy, 2017)

Studi biomolekular pada manusia menunjukkan bahwa lemak epikardial bersifat metabolik aktif dan merupakan sumber berbagai adipokin baik pro-inflamasi seperti tumor *necrosis factor* α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *high sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), *nerve growth factor* maupun anti-inflamasi seperti adiponektin. Dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa lemak epikardial sangat berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis serta berhubungan dengan kejadian PKV. (Mazurek T, 2003) (Iacobellis G C. D., 2005) (Baker AR, 2009)

Lemak epikardial dapat divisualisasikan dan diukur secara non-invasif dengan berbagai macam teknik pencitraan seperti *echocardiography* transtoraks, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan *Computed Tomography* (CT). *Computed Tomography* (CT) dapat memberikan pengukuran akumulasi lemak yang lebih akurat disekitar jantung oleh karena tingginya resolusi temporal dan spasialnya. Dikarenakan pengukuran volume epikardial (*epicardial fat volume*, EFV) membutuhkan reformat *short-axis* dan *tracing* manual dari perikardium, dimana hal ini membutuhkan banyak waktu, maka menghitung ketebalan suatu lemak epikardial sangat disarankan sebagai metode yang lebih mudah dan cepat, dan disebutkan dapat mewakili nilai volume lemak epikardial. CT Scan merupakan salah satu alat diagnostik pilihan untuk dalam menentukan ketebalan lemak epikardial. (Demircelik MB, 2014) (Song Do, 2015)

Penelitian yang dilakukan oleh Muhammed Bora Demircelik dkk, menunjukkan bahwa ketebalan lemak epikardial sangat terkait dengan derajat stenosis akibat aterosklerosis koroner dimana pada 131 sampel yang secara klinis dirujuk untuk dilakukan pemeriksaan CT Scan Coronary Angiografi dalam mengevaluasi penyakit arteri koroner dan didapatkan

bahwa ketebalan lemak epikardial lebih tinggi pada pasien dengan penyakit arteri koroner obstruktif. Pada penelitian ini CT Scan dikatakan sebagai alat diagnostik yang akurat dalam menentukan ketebalan lemak epikardial. (Demircelik MB, 2014)

Penelitian Chumakova dkk, menunjukkan bahwa ketebalan lemak epikardial merupakan prediktor aterosklerosis koroner yang lebih signifikan dibanding lingkaran pinggang. Sedangkan peningkatan lingkaran pinggang merupakan prediktor sindrom metabolik yang lebih baik dibandingkan IMT. (Chumakova GA, 2012)

Sedangkan menurut Djaberi dkk, pada penelitiannya dengan menggunakan CT Scan menyatakan bahwa terdapat hubungan antara ketebalan lemak epikardial dengan keberadaan kalsium arteri koroner dan aterosklerosis. Selain itu pada juga dilaporkan bahwa ketebalan lemak epikardial yang tinggi secara independen dan signifikan terkait dengan adanya plak koroner, terutama plak non-stenotik dan non-kalsifikasi menggunakan CT 64-irisan. (Berg & Miksztowicz, 2020)

Salah satu upaya untuk mengurangi angka kematian akibat PJK adalah melalui deteksi dini dan tatalaksana yang intensif khususnya pasien dengan derajat stenosis yang berat. Beberapa skor klinis telah dikembangkan untuk mengidentifikasi PJK, salah satunya skor Gensini dimana dikatakan PJK berat jika terjadi stenosis > 70% pada arteri *left anterior descending* (LAD) atau setara dengan skor Gensini >30, hal ini akan sangat berperan dalam menentukan tatalaksana selanjutnya. (Chen ZW, 2019) (Kaya & Ertas, 2013)

Skor Gensini merupakan salah satu skor dengan sensitivitas lebih tinggi dibandingkan skor lainnya dalam memprediksi derajat stenosis arteri koroner. Skor tersebut diantaranya adalah clinical SYNTAX score, Mayo clinic risk score dan EuroHeart score. Sehingga skor Gensini merupakan skor pilihan dalam memprediksi risiko kardiovaskular jangka panjang

melalui analisis faktor risiko klinis dan derajat stenosis arteri koroner pada hasil angiografi koroner sesuai dengan tingkat penyempitan luminal dan letak geografisnya. Derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini dinyatakan sebagai jumlah total skor untuk masing-masing lesi stenosis. (Erkan, 2016)(Chen ZW, 2019)

Penilaian ketebalan lemak epikardial berdasarkan pemeriksaan CT Scan toraks yang berkaitan dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada pasien penyakit jantung koroner stabil masih sangat terbatas di Indonesia dan belum pernah diteliti di departemen radiologi FK Unhas. Penelitian ini dilakukan untuk menilai apakah terdapat korelasi antara ketebalan lemak epikardial yang diukur melalui pemeriksaan CT Scan toraks dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada pasien PJK stabil.

II. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: **“Apakah terdapat korelasi antara ketebalan lemak epikardial berdasarkan pemeriksaan CT Scan toraks dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada penyakit jantung koroner stabil?”**

III. Tujuan Penelitian

III.1. Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara ketebalan lemak epikardial berdasarkan pemeriksaan CT Scan toraks dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada penyakit jantung koroner stabil.

III.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai ketebalan lemak epikardial berdasarkan CT

Scan Toraks pada pasien penyakit jantung koroner stabil.

2. Menentukan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada pasien penyakit jantung koroner stabil
3. Menganalisa korelasi antara ketebalan lemak epikardial berdasarkan pemeriksaan CT Scan toraks dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada pasien penyakit jantung koroner stabil.

IV. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah: terdapat korelasi antara ketebalan lemak epikardial dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada penyakit jantung koroner stabil.

V. Manfaat Penelitian

V.1. Manfaat teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai derajat stenosis arteri koroner pada pasien penyakit jantung koroner stabil dengan nilai ketebalan lemak epikardial sebagai prediktornya.

V.2. Manfaat aplikatif

Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan acuan bagi klinisi dalam penanganan lebih lanjut pasien dengan penyakit jantung koroner stabil.

V.3. Manfaat metodologi

Data penelitian juga diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara ketebalan lemak epikardial berdasarkan pemeriksaan CT Scan toraks dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan skor Gensini pada penyakit jantung koroner stabil.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.10. Definisi

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah bentuk penyakit jantung dan pembuluh darah atau penyakit kardiovaskular (PKV) yang paling umum. PJK merupakan hasil dari perubahan ateromatosa pada pembuluh darah yang memperdarahi jantung. PJK digunakan untuk menggambarkan berbagai gangguan klinis mulai dari aterosklerosis asimtomatik dan PJK stabil hingga sindrom koroner akut (angina tidak stabil, NSTEMI, STEMI). (Olvera & Jan, 2019)

II.11. Epidemiologi

World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu masalah kesehatan sistem kardiovaskular yang jumlahnya meningkat cepat dengan angka kematian 6,7 juta kasus. Peningkatan terjadi khususnya di negara-negara berkembang, diantaranya berada di Asia Tenggara. Angka kematian yang disebabkan oleh PJK mencapai 1,8 juta kasus pada tahun 2014, artinya PJK menjadi penyakit yang mematikan di kawasan Asia Tenggara dengan Indonesia sebagai salah satu negaranya. (WHO, 2017)

Angka kematian karena PJK di Indonesia semakin meningkat dari tahun ke tahun, mencapai 1,25 juta jiwa jika populasi penduduk Indonesia 250 juta jiwa. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah semakin meningkat dari tahun ke tahun. Setidaknya, 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit jantung. (Kemenkes, 2014)

II.12. Anatomi Jantung

Jantung merupakan suatu organ muskular berbentuk conus, berukuran kira-kira sebesar kepalan tangan, yang bertumpu pada diaphragma thoracis, dibungkus oleh suatu selaput yang disebut perikardium dan menempati mediastinum medius. Letak jantung sedemikian rupa sehingga puncaknya (apex cordis) menghadap ke arah anteroinferior kiri dengan 2/3 bagian jantung berada di sebelah kiri linea mediana. Pada orang dewasa ukuran jantung adalah panjang 12 cm, lebar 8-9 cm dengan tebal 6 cm. Pada pria, berat jantung sekitar 280-340 gram dan pada wanita sekitar 230-280 gram. Dalam keadaan patologis ukuran jantung bisa melampaui ukuran normal. (White, 2020)

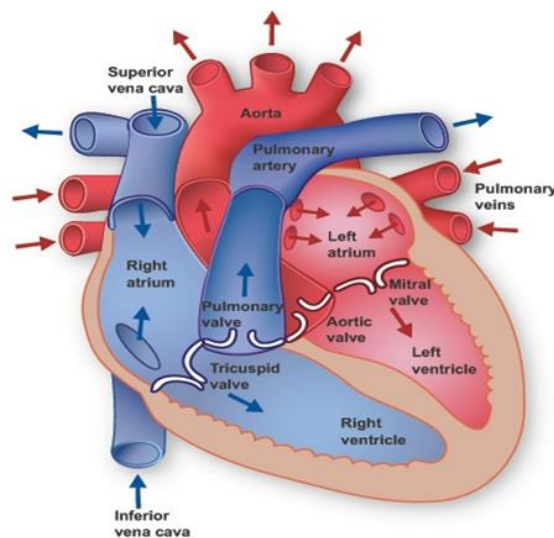
Proyeksi jantung pada cavum thoracic adalah sebagai berikut: (White, 2020)

- Batas superior sisi kiri jantung, berada pada tepi caudal pars cartilaginis costa II sinistra, yaitu 1 cm di sebelah lateral tepi sternum
- Batas inferior sisi kiri jantung, berada pada ruang intercostalis V, yaitu kira-kira 9 cm di sebelah kiri linea mediana atau 2 cm di sebelah medial linea medioclavicularis kiri
- Batas superior sisi kanan jantung, berada pada tepi cranialis pars cartilaginis costa III kanan, kira-kira 1 cm dari tepi lateral sternum
- Batas inferior sisi kanan jantung, berada pada pars cartilaginis costa VI kanan, kira-kira 1 cm di lateral sternum

Dalam orientasi anatominya yang khas, jantung memiliki 5 permukaan, dibentuk oleh divisi internal jantung yang berbeda: (White, 2020)

- Anterior (atau fascies sternokostal): ventrikel kanan
- Posterior (atau basis): atrium kiri
- Inferior (atau facies diafragma): ventrikel kiri dan kanan
- Fascies pulmonalis dexter: atrium kanan
- Fascies pulmonalis sinister: ventrikel kiri

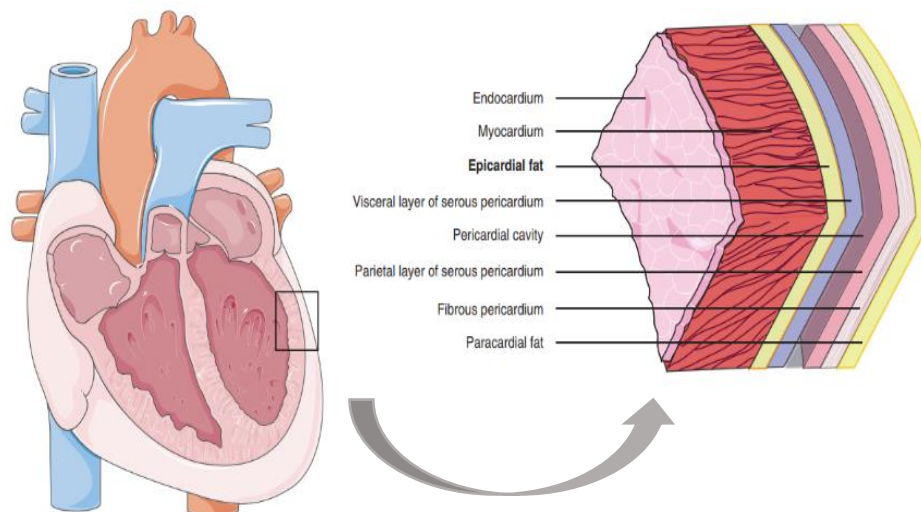
Jantung terdiri dari empat ruang; dua atrium dan dua ventrikel. Darah kembali ke jantung memasuki atrium, dan kemudian dipompa ke ventrikel. Atrium kanan menerima darah terdeoksigenasi dari vena cava superior dan inferior, dan dari vena koroner. Atrium kanan memompa darah melalui katup tricuspid ke ventrikel kanan. Dari ventrikel kanan, darah memasuki sirkulasi pulmonal melalui arteri pulmonalis. Atrium kiri menerima darah beroksigen dari empat vena pulmonalis, memompanya melalui katup mitral ke ventrikel kiri. Dari ventrikel kiri, darah masuk ke aorta dan memasuki sirkulasi sistemik. Pada posisi anatomis, ventrikel kiri membentuk puncak jantung, serta batas kiri dan diafragma. (Fitzgerald, 2020)



Gambar 1. Skema anatomi Jantung Normal (Fitzgerald, 2020)

Ketebalan dinding jantung bervariasi pada berbagai bagian jantung. Atrium bertindak sebagai ruang penerima darah, terhubung dengan pembuluh darah besar yang membawa darah ke jantung. Sehingga atrium memiliki miokardium yang tipis karena atrium hanya memompa darah ke ventrikel dekatnya. Sedangkan ventrikel, memiliki miokardium yang tebal untuk memompa darah ke paru-paru atau seluruh tubuh. Ventrikel kanan memiliki ketebalan miokardium lebih tipis dibandingkan ventrikel kiri karena ventrikel kiri harus memompa darah ke seluruh tubuh sedangkan sisi kanan hanya untuk memompa ke paru-paru. (Fitzgerald, 2020)

Dinding jantung sendiri dapat dibagi menjadi tiga lapisan yang berbeda, yaitu endocardium (lapisan profunda), miokardium (lapisan intermedia), dan epicardium (lapisan superfisial). (White, 2020) Perikardium sendiri terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan fibrosa yang terletak di sebelah luar, membentuk kantong fibrosa serta lapisan serosa yang terletak di profunda, membentuk kantong serosa. Lapisan atau membran serosa dibagi menjadi dua lapisan, yaitu yang meliputi permukaan jantung membentuk epikardium, disebut perikardium viseral, dan lapisan serosa yang terdapat pada permukaan lapisan fibrosa membentuk perikardium parietal. Kedua lapisan tersebut membatasi suatu rongga yang dinamakan cavum perikardial. Peralihan antara perikardium viseral menjadi perikardium parietal disebut reflexi pericardii. Cavum perikardium berisi cairan serous yang membasahi permukaan membran serosa, sehingga jantung dapat bebas bergerak pada saat sistol dan diastol. Normalnya cairan perikardium sekitar 15 – 50 ml, dan tidak boleh kurang atau lebih karena akan mempengaruhi fungsi kerja jantung. (White, 2020) (Gaborit & Sengenés, 2017)



Gambar 2. Skema lapisan jantung dan perikardium menunjukkan lemak epikardial berada antara miokardium dan perikardium visceral. (Gaborit & Sengenés, 2017)

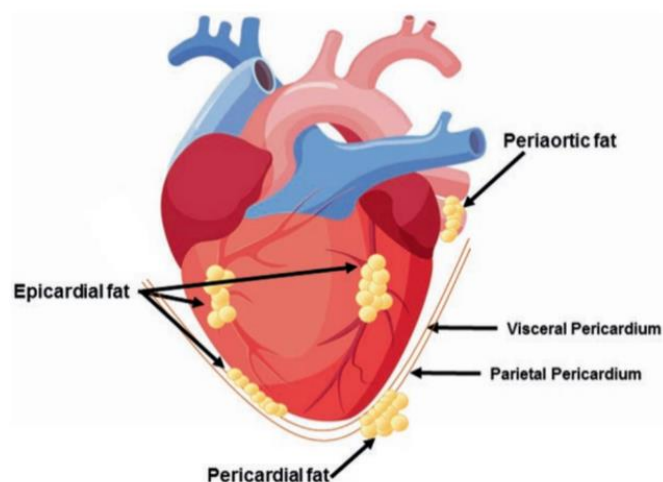
Perluasan perikardium pada pembuluh-pembuluh darah besar membentuk dua buah tabung, dimana yang membungkus aorta dan arteria pulmonalis, disebut mesocardium arterialis sedangkan yang membungkus vena cava dan vena pulmonalis, disebut mesocardium venosa. Perlekatan perikardium pada manubrium sterni melalui ligamentum pericardiacosternale superius dan dengan processus xiphoideus melalui ligamentum pericardiacosternale inferius (ligamentum sternocardiaca inferius). Ke arah dorsal perikardium difiksasi pada diaphragma thoracis, yaitu pada centrum tendineum dan pars muscularis bagian sinister. Pada vena cava inferior difiksasi oleh ligamentum pericardiacophrenica. Perlekatan perikardium ini untuk memastikan bahwa jantung mempunyai posisi yang relatif tetap dalam rongga toraks walaupun dengan respirasi dan perubahan posisi tubuh. (White, 2020)

Identifikasi perikardium sangat mudah dilakukan pada permukaan anterior jantung di mana struktur ini dibatasi oleh lemak epikardial. Ketebalan normal dari lemak epikardial adalah kurang dari 3.8-4.0 mm. (White, 2020) (Cena, 2014)

II.13. Lemak Epikardial

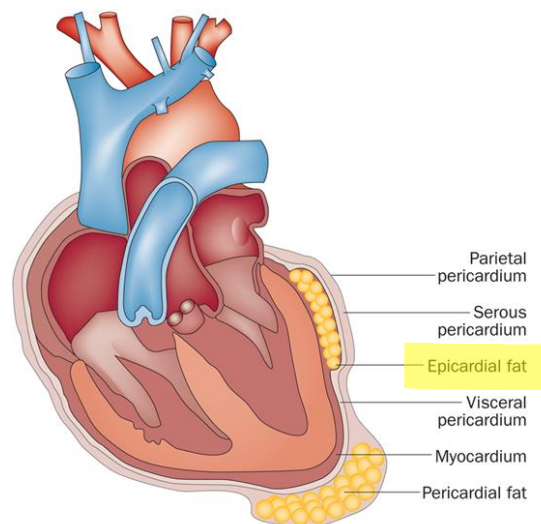
Jaringan lemak terbagi dalam dua tipe utama, yaitu jaringan lemak putih (WAT/*white adipose tissue*) dan jaringan lemak cokelat (BAT/*brown adipose tissue*). WAT berasal dari sel punca mesodermal, bertanggung jawab atas penyimpanan lemak dan cadangan energi. WAT merupakan depot penyimpanan utama trigliserida, selain itu juga dikenal sebagai organ kompleks yang mampu memproduksi dan mensekresikan adipokin. Melalui sekresi adipokin, jaringan adipose dapat mengatur sendiri metabolismenya dengan mekanisme autokrin, dan juga berinteraksi dengan jaringan lain pada level lokal dan sistemik melalui mekanisme parakrin dan endokrin. (Vasković, 2021)

Menurut distribusi anatomi, WAT disubkategorisasikan sebagai jaringan lemak visceral (VAT/visceral adipose tissue) dan lemak subkutan (SAT/subcutan adipose tissue). VAT mengelilingi organ internal pada cavum abdominopelvika dan mediastinum, sedangkan SAT terletak di bawah kulit, khususnya di hipodermis. Pada VAT, lemak intraabdominopelvika meliputi lemak intraperitoneal (dibagi lagi menjadi lemak omental dan mesenterika) dan extraperitoneal (dibagi lagi menjadi lemak retroperitoneal, preperitoneal dan intrapelvika). Selain itu, VAT juga terlokalisasi dalam jumlah kecil pada mediastinum (lemak intrathorakik atau parakardial) dan di sekitar organ spesifik seperti jantung (lemak epikardial, lemak perikardium), gaster (lemak epigastrik) dan pembuluh darah (lemak perivaskuler, lemak periaotik). Dikarenakan karakteristik dan posisi anatomisnya, VAT dianggap memiliki keterlibatan pada onset hiperglikemia, hiperinsulinemia dan juga resistensi insulin. Sedangkan SAT, meskipun kurang aktif secara metabolik dibandingkan VAT, SAT merupakan organ penyimpanan penting yang terlibat dalam akumulasi trigliserida selama periode asupan energi berlebih, dan pasokan asam lemak bebas selama periode puasa, keadaan lapar, atau berolahraga. SAT terdiri dari lemak abdominal dan gluteofemoral. (Shen et al., 2003) (Vasković, 2021) (Berg & Miksztowicz, 2020)



Gambar 3. Skema anatomi lokalisasi dari lemak epikardial, perikardial dan periaortik. (Berg & Miksztowicz, 2020)

Berbeda dengan WAT, BAT berasal dari prekursor sel dermomyotom, yang menunjukkan kemiripan tertentu dengan sel otot skeletal yang muncul dari jalur yang sama. Jaringan lemak ini berada di area cervical, supraclavicular, paravertebral dan memiliki banyak vaskularisasi dan innervasi yang memberikan tampilan cokelat yang khas. Jaringan ini juga memetabolisme lemak, menghasilkan panas, dan berkontribusi terhadap peningkatan metabolisme. (Cherian S, 2012) (Sung, 2016)



Gambar 4. Skema lokasi lemak epikardial (Iacobellis, 2015)

Lemak epikardial adalah lemak visceral yang aktif secara metabolik, dianggap sebagai penanda baru peradangan. Lemak epikardial (*epicardial adipose tissue*) terletak di antara miokardium dan perikardium visceral serta berhubungan langsung dengan miokardium. Tidak ada fascia yang memisahkan lemak epikardial dari miokardium dibawahnya memungkinkan adanya interaksi lokal dan cross-talk seluler antara miosit dan adiposit.

Perbedaan antara lemak epikardial dan lemak perikardial penting untuk diketahui. Dari aspek embriologi, lemak epikardial mempunyai embriologi yang sama dengan lemak visceral yaitu berasal dari sel-sel mesodermal splanchnopleuric, sementara lemak perikardial berasal dari sel ektodermal yang sama dengan asal lemak subkutan. Selain itu, terdapat perbedaan pasokan darah antara kedua jaringan ini. Lemak epikardial

diperdarahi oleh cabang-cabang kecil arteri koroner, sementara sirkulasi lemak perikardial diperdarahi oleh pembuluh darah non koroner (cabang dari arteri mamaria interna). Lemak parakardial merupakan jaringan adiposa yang terletak di luar perikardium parietal sedangkan lemak perikardial sering didefinisikan sebagai lemak parakardial ditambah lemak epikardial. (Iacobellis G C. D., 2005) (Iacobellis, 2015) (Gaborit & Sengenes, 2017)

Tabel 1. Terminologi kompartemen lemak jantung. (Nagy & Jermendy, 2017)

Lemak viseral	Jaringan lemak pada sekitar organ-organ viseral
Lemak epikardial	Jaringan lemak viseral antara permukaan miokardium dan perikardial visceral
Lemak perikardial	Jaringan lemak antara dua lapisan perikardial (perikardial viseral dan parietal)
Lemak parakardial	Deposit lemak pada bagian luar perikardial parietal (lemak intratorakal ekstra perikardial)
Lemak ektopik	Deposit lemak (trigliserida) pada jaringan non lemak (seperti miokardium, hati, pancreas, dan lain sebagainya)

Lemak epikardial adalah jenis jaringan adiposa viseral yang berperan penting dalam perkembangan sindrom metabolik. Jaringan lemak epikardial menutupi 80% permukaan jantung dan menyusun 20% dari total berat jantung. Lemak ini berada sepanjang arteri koroner dan di atas ventrikel kanan, khususnya pada acute marginal dan anterior atrioventrikular dan interventrikular groove (IVG), memanjang dari basis kardiak menuju apex. Sejumlah kecil jaringan adiposa juga bisa ditemukan di bawah epikardium di *free wall* atrial miokardium dan sekitar aurikel atrium. Semakin besar jumlah jaringan lemak epikardial, semakin banyak jaringan ini mengisi sulci interventricular, dan cenderung semakin menutupi permukaan jantung. (Song Do, 2015) (Berg & Miksztowicz, 2020) Jumlah lemak epikardial yang menutupi ventrikel kanan tiga kali lebih banyak daripada yang

menutupi ventrikel kiri. Sejumlah kecil lemak epikardial mengikuti adventitia cabang koroner hingga penetrasinya ke otot jantung. Semua ini menunjukkan koneksi anatomis dan fungsional yang kuat antara miokardium dan lemak epikardial. Dua komponen jantung, lemak epikardial dan miokardium, saling berbagi vaskular yang sama dan tidak terpisah satu sama lain oleh fascia. (Silaghi, 2011) (Berg & Miksztowicz, 2020)

Tabel 2. Molekul bioaktif jaringan lemak epicardial (Iacobellis G L. E., 2011)

Proinflamatorik, proaterogenik	Antiinflamatorik, antiaterogenik
TNF- α MCP-1	Adiponektin, Adrenomedulin
IL1, IL1 β , IL-1Ra, IL6, IL8, IL10 CRP, PAI-1 Prostaglandin D. haptoglobin, α 1- glycoprotein, JNK sPLA2-IIA, fatty acid binding protein 4 RANTES	
Insulin-mimetic, penanda lemak visceral	Termogenik
Resistin, Visfatin, Omentin	UCP-1
Growth Factors	Faktor transkripsi diferensiasi lemak coklat
NGF FLT1	PRDM16 PGC-1 α
Remodeling vascular, kontrol tekanan darah, hipertrofi miokardial, adipogenesis	
Angiotensin, angiotensinogen, leptin	
Reseptor : Angiotensin II type 1, TLRs, PPAR γ , GLUT 4	

Secara fisiologis, lemak epikardial memiliki peran kardioprotektif dengan memberikan perlindungan mekanis, berfungsi sebagai sumber energi untuk miokardium, mengatur homeostasis dengan menghasilkan panas dalam menanggapi suhu dingin, mengaktifkan sistem saraf otonom serta memproduksi adipokin anti-inflamasi dan antiaterosklerotik, seperti adiponektin dan adrenomedulin. Adiponektin hanya diproduksi oleh sel lemak visceral dan memiliki efek antidiabetik, antiaterogenik, antioksidatif, dan antiinflamasi. Adiponektin mengaktifasi jalur adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak dan mengurangi deposit lemak pada kardiomyosit. Berbeda dengan adiponektin, adrenomedulin diproduksi oleh berbagai organ yaitu ginjal, paru, dan jantung. Adrenomedulin mempunyai

banyak efek kardioprotektif termasuk vasodilatasi, natriuresis, antiapoptosis, dan menstimulasi produksi nitric oxide. Namun pada kondisi patologis, jaringan lemak dapat mensekresikan sitokin proinflamasi.

II.14. Pencitraan dan Cara Pengukuran Ketebalan Lemak Epikardial

Lemak epikardial dapat divisualisasikan dan diukur secara non-invasif dengan berbagai macam teknik pencitraan seperti *echocardiography* transtoraks, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomography* (CT) yang secara karakteristik diringkas pada tabel berikut :

Tabel 3. Metode pencitraan untuk penilaian lemak epikardial (Gaborit, 2017)

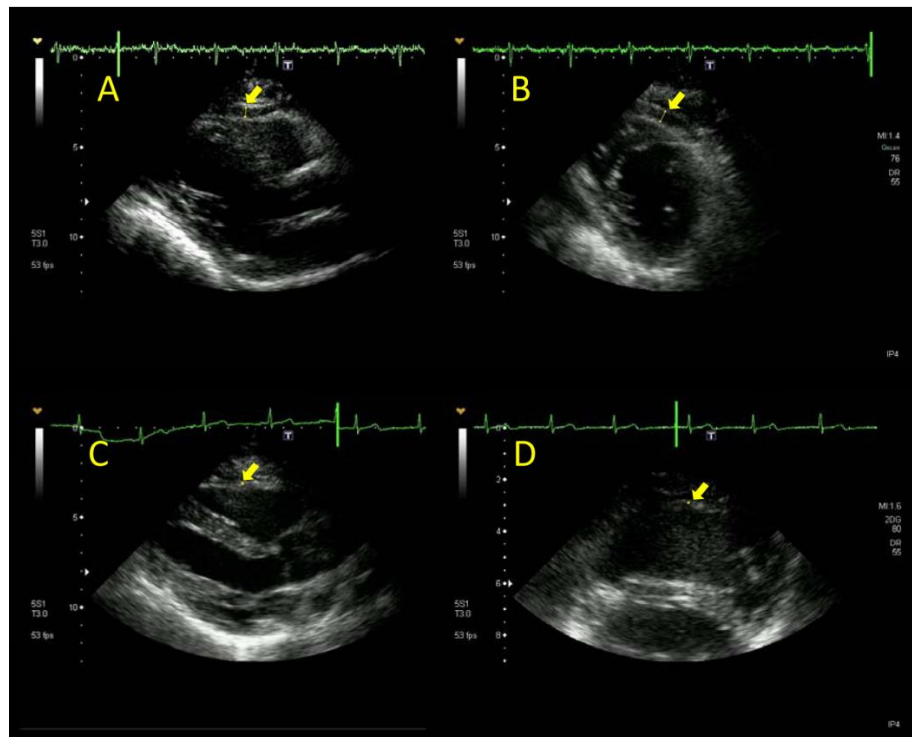
Imaging modality	Spatial resolution	Cost	Possible measurements	Strengths	Limitations
Ultrasonography	+	+	<ul style="list-style-type: none"> • Thickness 	<ul style="list-style-type: none"> • No ionizing radiation • Non-invasive • Widely available • Often performed for other indications 	<ul style="list-style-type: none"> • No volumetric quantification • Limited to one region (right ventricular free wall) • Poor image quality (limited acoustic windows, especially in obese individuals)
Computer Tomography (CT Scan)	++	++	<ul style="list-style-type: none"> • Area • Thickness • Volume 	<ul style="list-style-type: none"> • Simultaneous coronary artery disease assessment • Volumetric quantification possible • Easy to perform and often for other indications 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiation exposure (especially problematic for serial studies) • Limited in separating pericardial/epicardial adipose tissue • Weight table limit for severely obese individuals
Magnetic Resonance Imaging (MRI)	+++	+++	<ul style="list-style-type: none"> • Area • Thickness • Volume 	<ul style="list-style-type: none"> • Gold standard for adipose tissue imaging • Volumetric quantification possible • No radiation or iodinated contrast required • Multi-parametric nature • Can be coupled with ¹H Spectroscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited availability • Longer scan times and less tolerable • No accommodation for severely obese individuals • Bore magnet diameter limit for severely obese individuals

Echocardiography

Pemeriksaan *echocardiography* transtoraks adalah prosedur yang cukup mudah diakses, sederhana, biaya rendah dan tanpa paparan radiasi serta memberikan penilaian yang secara langsung dalam menggambarkan ketebalan lemak epikardial pada dinding ventrikel kanan. Namun demikian, metode ini memiliki beberapa kelemahan diantaranya ketergantungan yang tinggi pada pengalaman pengamat serta tidak mencerminkan secara akurat

seluruh jumlah lemak epikardial karena sifat 2 dimensi pengukuran. (Ansaldo & Montecuccio, 2019) (Eroğlu, 2018) (Gaborit & Sengenés, 2017)

Pengukuran lemak epikardial dengan *echocardiography* pertama kali didefinisikan pada tahun 2003 oleh Iacobellis et al. Sebagai standarisasi, pengukuran lemak epikardial dilakukan pada akhir diastole tepat sebelum gelombang R pada EKG. Lemak epikardial tampak sebagai area *echo-free* di lapisan perikardium pada pemeriksaan *echocardiography* 2 dimensi. Ketebalan lemak epikardial diukur pada *free wall* ventrikel kanan setidaknya pada 2 lokasi dari potongan parasternal *long axis* dan *parasternal short axis* (Iacobellis G L. E., 2011) (Bertaso & Bertol, 2018) Mookadam et al, menyatakan bahwa ketebalan lemak epikardial >5mm selama akhir-diastole dikaitkan dengan kelainan jantung (dilatasi atrium kiri, fraksi ejeksi yang lebih rendah, peningkatan massa ventrikel kiri, dan disfungsi diastolik) yang telah terdeteksi oleh USG. (Eroğlu, 2018)

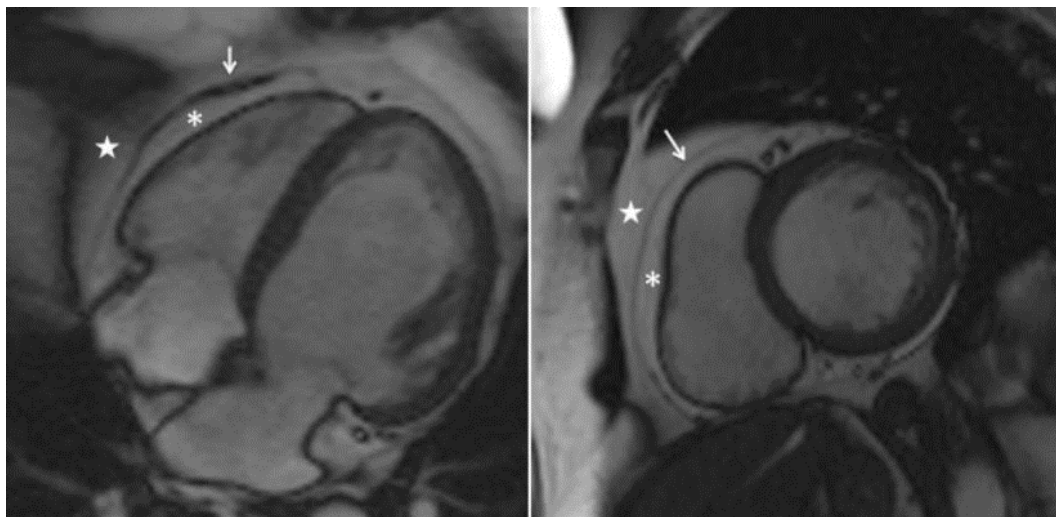


Gambar 5. Pengukuran ketebalan lemak epikardial dengan *echocardiography* transtoraks pada parasternal long axis dan short axis view. Lemak epikardial (ditunjukkan dengan panah) dengan peningkatan ketebalan lemak epikardial (1A dan 1B) dan ketebalan normal lemak epikardial (1C dan 1D) (Bertaso & Bertol, 2018)

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

CT Scan dan MRI menjadi modalitas pilihan karena memiliki resolusi yang tinggi dan kuantifikasi volumetrik yang lebih baik. Saat ini, Cardiac Magnetic Resonance (CMR) dianggap sebagai standar emas untuk pengukuran ketebalan lemak epikardial. (Ansaldo & Montecucco, 2019)

MRI dapat menjadi andalan dalam penilaian lemak tubuh total serta merupakan modalitas referensi untuk analisis volume dan massa ventrikel, sehingga menjadikannya modalitas pilihan untuk deteksi dan kuantifikasi ketebalan lemak epikardial. Evaluasi ketebalan lemak epikardial oleh MRI biasanya juga mencakup penilaian struktural jantung pada sekuens *black blood* dan *bright blood*. Jaringan lemak memiliki nilai T1 yang rendah dan muncul sebagai struktur intensitasnya tinggi. (Bertaso & Bertol, 2018) (Gaborit & Sengenès, 2017) (Nagy & Jermendy, 2017)



Gambar 6. Lapisan perikardium (tanda panah putih), lemak epikardial (tanda bintang) dan lemak parakardial (bintang) pada pencitraan cardiac MR (Bertaso & Bertol, 2018)

Pengukuran area dengan MRI sesuai dengan penentuan ketebalan lemak epikardial dengan USG, meskipun analisis Bland-Altman menunjukkan adanya bias berupa *overestimasi* nilai ketebalan lemak epikardial dengan *echocardiography*. (Nagy & Jermendy, 2017)(Ansaldo & Montecucco, 2019) Flutcher dkk, mengevaluasi ketebalan lemak epikardial dengan menggunakan modalitas MRI pada beberapa titik *free wall* ventrikel

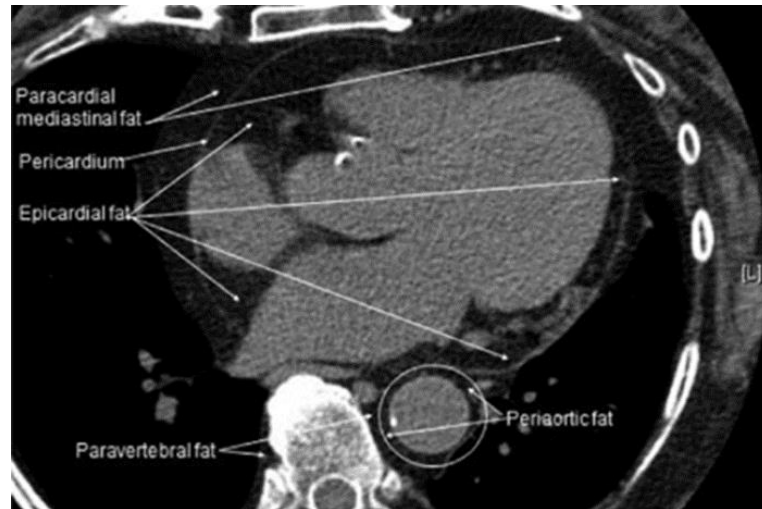
kanan dan menemukan nilai rata-rata yang sebanding dengan yang ditemukan oleh Schejbal dkk yaitu ketebalan normal rata-rata lemak epikardial adalah $4,12 \pm 1,4$ mm. (Bertaso & Bertol, 2018) Pencitraan MRI hampir selalu tersedia dalam praktik klinis rutin, lebih mahal dan memiliki resolusi spasial yang tidak lebih baik dibandingkan dengan CT.

Computed Tomography (CT)

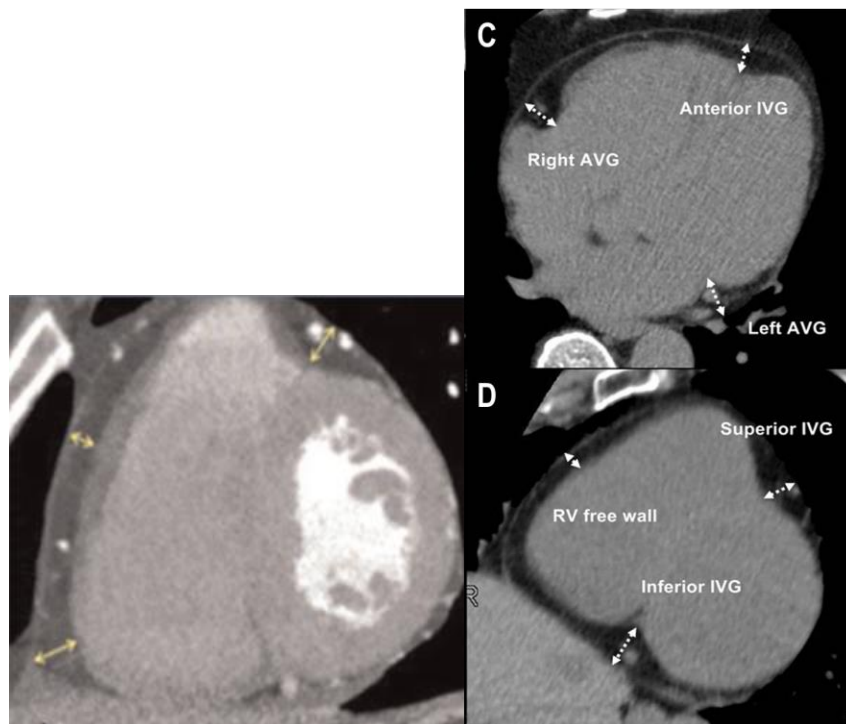
CT Scan dapat memberikan pengukuran ketebalan, area dan volume akumulasi lemak epikardial yang akurat dibanding teknik lainnya dikarenakan tingginya resolusi spatial dan temporal suatu CT Scan sehingga hasil rekonstruksi gambar tiga dimensi (3D) yang didapatkan lebih baik. (Nagy & Jermendy, 2017) Dikarenakan pengukuran volume epikardial membutuhkan reformat short-axis dan tracing manual dari perikardium, di mana hal ini membutuhkan banyak waktu, maka pengukuran ketebalan lemak epikardial disarankan sebagai metode yang mudah dan cepat dan dinyatakan dapat mewakili volume lemak epikardial. (Song Do, 2015) (Demircelik MB, 2014)

Namun demikian, metode ini memiliki beberapa kekurangan diantaranya, adanya paparan radiasi, memiliki keterbatasan dalam membedakan lemak epikardial dan pericardial jika dibandingkan dengan MRI, serta pemeriksaan sulit dilakukan pada pasien dengan obesitas berat. (Gaborit & Sengenès, 2017)

Jumlah lemak epikardial yang menutupi ventrikel kanan tiga kali lebih banyak daripada yang menutupi ventrikel kiri. Oleh karena itu ketebalan lemak epikardial (mm) dapat diukur pada area anterior ventrikel kanan. Pengukuran dilakukan pada parasternal kiri, level basal ventrikel pada irisan sagittal CT workstation. Level basal didefinisikan sebagai level basis ventrikel.



Gambar 7. Distribusi lemak pada epikardium, mediastinum parakardial, aorta descendens, dan paravertebral (Demircelik MB, 2014)



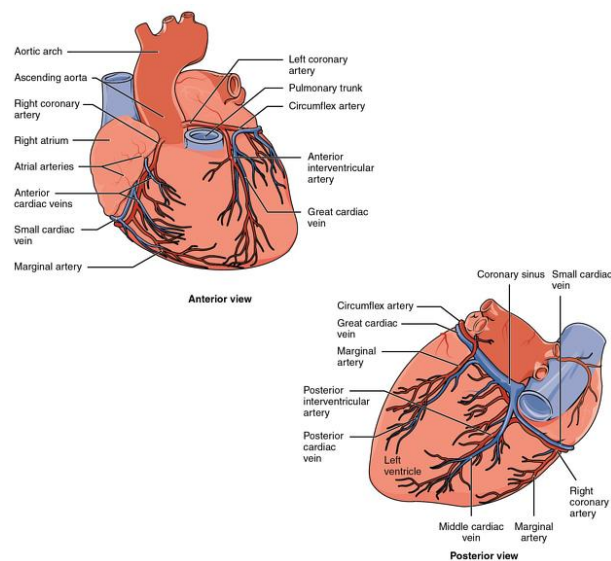
Gambar 8. Ketebalan lemak epikardial (panah) level basis, media, apex ventrikel kanan, right, anterior, left interventricular groove, superior et inferior interventricular groove pada CT Scan toraks tanpa dan dengan kontras. (Demircelik MB, 2014)

Tiga pengukuran ketebalan lemak epikardial dilakukan pada superior, media, dan inferior dinding anterior ventrikel kanan (RV) dari perikardium viseral (epikardium) ke miokardium dan tegak lurus terhadap permukaan jantung. Rerata dari ketiga pengukuran digunakan untuk analisis. Standar

nilai untuk evaluasi lemak dengan CT Scan adalah antara -30 sampai -200 Hounsfield unit. (Nagy & Jermendy, 2017) (Demircelik MB, 2014) (Bertaso & Bertol, 2018)

II.15. Anatomi Arteri Koroner

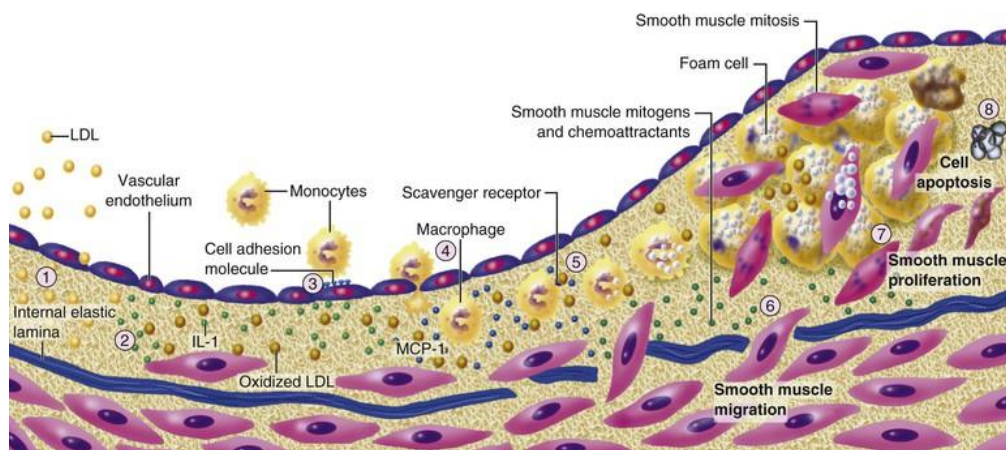
Miokardium sepenuhnya mendapat suplai darah dari arteri koroner utama kiri (LMA) dan arteri koroner utama kanan (RCA). Masing-masing muncul dari cuspis koroner atau sinus koroner kiri (posterior) dan kanan (anterior), di aorta ascendens proksimal. RCA berjalan di alur atrioventrikular kanan ke permukaan inferior jantung, kemudian berbelok ke anterior di crux sebagai arteri descendens posterior (PDA) dalam sirkulasi yang dominan kanan. LMA sangat pendek berukuran dari beberapa milimeter hingga 5 cm, bercabang dua (bifurcation) menjadi arteri sirkumfleksa kiri (LCx) yang berjalan di atas alur atrioventrikular kiri, dan arteri descendens anterior kiri (LAD) yang melewati puncak di alur interventrikular anterior. Kadang ditemui trifurkasi (sekitar 15%), dengan cabang ketiga, berupa ramus intermedius, yang muncul diantara LAD dan LCx. Pada jantung dominan kiri, LCx lah yang akan mempercabangkan PDA. (Jafar, 2021)



Gambar 9. Skema anatomi normal arteri koroner (Jafar, 2021)

II.16. Mekanisme terjadinya aterosklerosis

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit dengan dasar aterosklerosis, yaitu suatu inflamasi kronik yang melibatkan pembuluh darah koroner. Inflamasi sangat berperan dalam setiap tahap aterosklerosis mulai dari perkembangan sampai terjadinya ruptur plak yang dapat mencetuskan proses aterotrombosis. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu proses inflamasi karena sel yang berperan berupa makrofag, dimana makrofag berasal dari monosit dan limfosit. Proses aterosklerosis ditandai dengan disfungsi endotel, pembentukan sel busa (foam cell), kerak lemak (fatty streak), dan lesi jaringan ikat (fibrous cap). (Ross, 1999) (Libby, 2019)



Gambar 10. Proses pembentukan aterosklerosis (Libby, 2019)

Proses terjadinya aterosklerosis dimulai dengan terakumulasinya partikel lipoprotein pada lapisan intima pembuluh darah. Lipoprotein tersebut mengalami modifikasi yang terdiri atas oksidasi dan glikasi. Selanjutnya terjadi proses stres oksidasi yang akan menginduksi elaborasi sitokin lokal. Sitokin dengan demikian akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi (yang melakukan adhesi pada leukosit) dan molekul kemoatraktan (yang menyebabkan migrasi, leukosit tersebut ke lapisan intima). Selanjutnya monosit akan masuk ke lapisan sub-intima melewati sel endotel sebagai respon terhadap sitokin kemoatraktan seperti monosit

chemoattractant protein 1 (MCP-1). Hal ini akan menstimulasi ekspresi scavenger receptor pada monosit yang berubah menjadi makrofag. Scavenger receptor tersebut dapat memediasi ambilan partikel lipoprotein termodifikasi oleh makrofag sehingga terbentuk sel busa. Sel busa ini merupakan salah satu sumber berbagai mediator seperti sitokin, dan molekul efektor seperti asam hipoklorit, anion superoksida, dan matrix metalloproteinase (MMP). Kemudian sel otot polos akan migrasi dari lapisan media ke lapisan intima. Sel otot polos akan mengalami proliferasi dan bergabung dengan matriks ekstraselular yang akan berperan dalam perkembangan plak aterosklerotik. Dengan cara ini, garis lemak dapat berkembang menjadi lesi fibrofatty. Yang pada tahap selanjutnya, kalsifikasi dapat terjadi dan fibrosis berlanjut, kadang disertai dengan kematian sel otot polos (apoptosis). (Libby, 2019)

II.17. Derajat Stenosis Arteri Koroner pada Penyakit Jantung Koroner

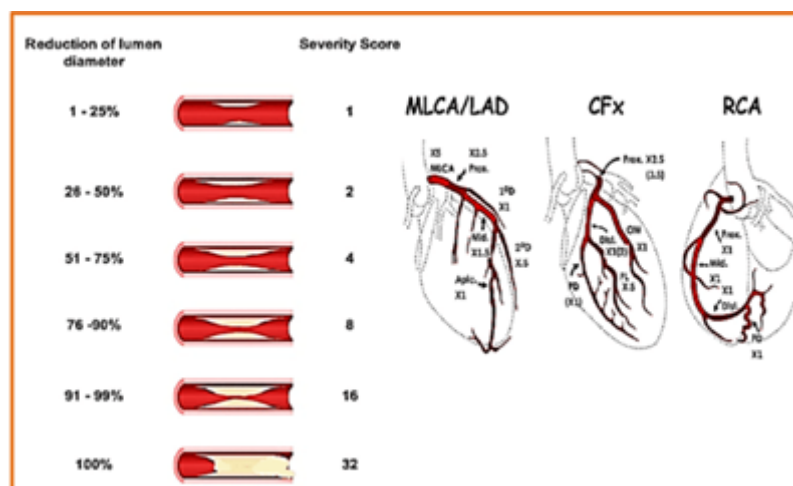
Angiografi koroner merupakan tindakan invasif untuk pencitraan lumen arteri koroner dan menjadi salah satu metode yang akurat untuk mendiagnosis PJK. Tindakan ini adalah metode standar untuk menuntun prosedur revaskularisasi seperti *percutaneous coronary intervention* (PCI) dan *coronary artery bypass grafting* (CABG).

Terdapat beberapa metode yang biasa digunakan untuk menilai derajat stenosis arteri koroner pada hasil pemeriksaan angiografi koroner diantaranya yaitu skor SYNTAX, AHA I ACC lesion type, dan skor Gensini. Skor SYNTAX sering digunakan untuk menentukan jenis strategi penanganan yang akan direkomendasikan pada pasien PJK baik PCI maupun CABG. (Erkan, 2016) (Chen ZW, 2019)

Klasifikasi AHA I ACC lesion type digunakan untuk memprediksi tingkat keberhasilan tindakan PCI, yaitu lesi tipe A memiliki angka keberhasilan >85%, lesi tipe B angka keberhasilannya 60-85%, sedangkan

lesi tipe C angka keberhasilan <60%. Skor Gensini merupakan sistem skor yang paling komprehensif dalam menilai derajat stenosis arteri koroner karena melibatkan jumlah segmen arteri yang stenosis, derajat stenosis lumen arteri, dan lokasi dari segmen yang stenosis. (Erkan, 2016) (Chen ZW, 2019)

Penilaian skor Gensini meliputi delapan segmen arteri koroner yang dikelompokkan menurut beratnya oklusi, yaitu nilai 1 untuk stenosis <25%, nilai 2 untuk stenosis 26-50%, nilai 4 untuk stenosis 51-75%, nilai 8 untuk stenosis 76-90%, nilai 16 untuk stenosis 91-99% dan nilai 32 untuk oklusi total. Setiap segmen pembuluh darah yang telah diukur derajat stenosisnya dijumlahkan, lalu dikalikan dengan nilai yang telah ditentukan sesuai area arteri koroner yang terlibat, yaitu left main coronary artery (LMA) x 5; proksimal left anterior descending coronary artery (LAD) x 2.5; proksimal circumflex artery (LCx) x 2.5; mid LAD x 1.5; right coronary artery (RCA), distal LAD, posterolateral artery (PLA), dan obtuse marginal artery (OM) x 1, sedangkan segmen yang lain x 0.5. Penilaian skor Gensini kemudian dibagi menjadi dua kelompok yaitu total skor 1-29 untuk derajat stenosis ringan, dan >30 untuk derajat stenosis berat. (Chen ZW, 2019) (Kaya & Ertas, 2013)



Gambar 11. Penilaian derajat stenosis arteri koroner dengan skor Gensini
(Chen ZW, 2019)

II.18. Hubungan antara Lemak Epikardial dengan Penyakit Jantung Koroner

Lemak epikardial adalah lemak viseral yang aktif secara metabolik, dianggap sebagai penanda baru peradangan. Jaringan ini memiliki tingkat lipogenesis dan metabolisme asam lemak tertinggi di antara depot lemak viseral dan menampilkan sifat metabolik, termogenik, dan mekanis. Sindrom metabolik, adipositas viseral, dan kelainan jantung seperti penyakit arteri koroner dikaitkan dengan peningkatan ketebalan lemak epikardial. (Gaborit & Sengenès, 2017)

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara lemak epikardial dengan perkembangan dan progresifitas aterosklerosis. Mazurek dkk, menemukan banyak sel inflamasi pada lemak epikardial pasien dengan PJK. Studi pada lemak epikardial yang didapatkan dari pasien CABG dengan PJK berat menunjukkan adanya infiltrat sel-sel inflamasi. Selain itu lemak epikardial memiliki connective tissue septa dan sel inflamasi (terutama makrofag) yang lebih banyak dibandingkan dengan lemak subkutan yang diperoleh dari subyek yang sama. Studi imunohistokimia menunjukkan adanya infiltrasi sel-sel inflamasi seperti limfosit (CD3+), makrofag (CD68+), dan sel mast pada lemak epikardial. Peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) sebagai respon terhadap iskemia regional dan penurunan ekspresi atau modifikasi post translasi enzim antioksidan pada lemak epikardial dapat mengaktivasi signal inflamasi. Terdapatnya sel inflamasi pada lemak epikardial juga berperan atas respon rupture plak dan inflamasi pembuluh darah serta instabilitas plak melalui jalur apoptosis dan neovaskularisasi. (Mazurek T, 2003)

Sel lemak pada lemak epikardial lebih banyak disusun oleh sel lemak muda (preadiposit) dari pada sel lemak matang (adiposit matur). Preadiposit mempunyai ukuran yang lebih kecil dan mempunyai fenotipe endokrin yang lebih dominan dibandingkan sel adiposit matang, termasuk kapasitas mensekresikan mediator inflamasi seperti Tumor Necrosis Factor- α (TNF-

α), Macrophage Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), Interleukin-6 (IL-6), dan lain-lain. Selain itu, preadiposit ini berperan dalam rekrutmen sel-sel imun dan sekresi adipokin proinflamasi setelah terpapar dengan asam lemak. Secara invitro preadiposit berespon dengan asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh tunggal dengan cara mensekresikan MCP-1, suatu sitokin proinflamasi yang berperan dalam rekrutmen makrofag.

Lemak epikardial dapat mempengaruhi jantung dan arteri koroner melalui dua mekanisme utama yakni pertama; sitokin yang dilepaskan secara parakrin dari lemak epikardial dapat berdifusi dari luar ke dalam arteri koroner dan berinteraksi dengan sel-sel pada tiap lapisannya (adventisia, media dan intima), kedua; kerja vasokrin dari adipokin dan asam lemak yang dilepaskan dari jaringan adiposa langsung masuk ke vasa vasorum dan ditransportasikan secara downstream ke dinding arteri. (Iacobellis G C. D., 2005)

Lemak epikardial dapat mengeluarkan berbagai molekul adipokin inflamasi, seperti sitokin pro-inflamasi, TNF- α , MCP-1, IL-6, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), resistin, visfatin, dan berbagai faktor pertumbuhan. Hal ini dapat mempengaruhi lingkungan metabolik dan inflamasi yang mendukung proses aterogenesis. (Iacobellis G L. E., 2011) Proses inflamasi aterogenik juga dapat melibatkan respon imun inflamasi. Sistem imun dapat diaktivasi melalui *toll-like receptor* (TLR) yang selanjutnya akan mengaktivasi transkripsi mediator inflamasi. Aktivasi TLR akan menyebabkan translokasi nuclear factor- κ B (NF- κ B) ke nukleus untuk menginisiasi transkripsi IL-6, IL-1 dan TNF- α yang selanjutnya diikuti oleh pelepasan IL-6, TNF- α , dan resistin. Dimana lemak epikardial yang diperoleh dari subyek PJK menunjukkan tingginya aktivitas NF- κ B dan c-Jun N-terminal kinase (JNK). Selain itu banyaknya ekspresi TLR-2 dan TLR-4 pada pasien PJK tersebut menunjukkan adanya makrofag yang teraktivasi. Lipopolisakarida yang merupakan activator TLR juga banyak ditemukan pada pasien PJK. (Baker AR, 2009)

Stres oksidatif memiliki peran penting dalam perkembangan dan progresifitas aterosklerosis. Studi pada manusia menunjukkan ekspresi messenger RNA (mRNA) yang terlibat pada stres oksidatif lebih banyak pada lemak epikardial dibandingkan dengan lemak subkutan. Selain itu ditemukan pula bahwa lemak epikardial memiliki kadar produk reactive oxygen species (ROS) yang lebih tinggi dan enzim katalase yang lebih rendah dibandingkan dengan lemak subkutan. Katalase merupakan enzim yang bersifat antioksidan melalui proteksi sel terhadap efek bahaya dari hidrogen peroksida (H_2O_2) ROS dengan mengkonversinya menjadi oksigen dan air. Kadar enzim katalase yang rendah pada lemak epikardial menyebabkan stress oksidatif meningkat. (Mazurek T, 2003)

Studi lain menunjukkan adanya secretory type II phospholipase A2 (sPLA2-IIA) yang ditemukan pada lemak epikardial manusia. Secretory type II phospholipase A2 merupakan enzim yang berperan dalam retensi LDL di sub-endotel. Penelitian pada binatang percobaan menunjukkan bahwa over-ekspresi sPLA2-IIA akan meningkatkan kerentanan terhadap aterosklerosis. (Dutour, 2010) Lemak epikardial juga dapat menginduksi ekspresi molekul adhesi dan meningkatkan adhesi monosit ke sel endotel. Selain itu juga ditemukan MCP-1 dan mediator inflamasi lain seperti growth-related oncogene-a, regulated upon activation normal T cell and secreted (RANTES), dan intercellular adhesion molecule (ICAM) pada lemak epikardial manusia. Molekul-molekul tersebut berperan pada tahap aterosklerosis seperti kemotaksis, pembentukan sel busa, proliferasi dan migrasi sel otot polos, serta ketidakstabilisan plak. (Karastergiou, 2010)

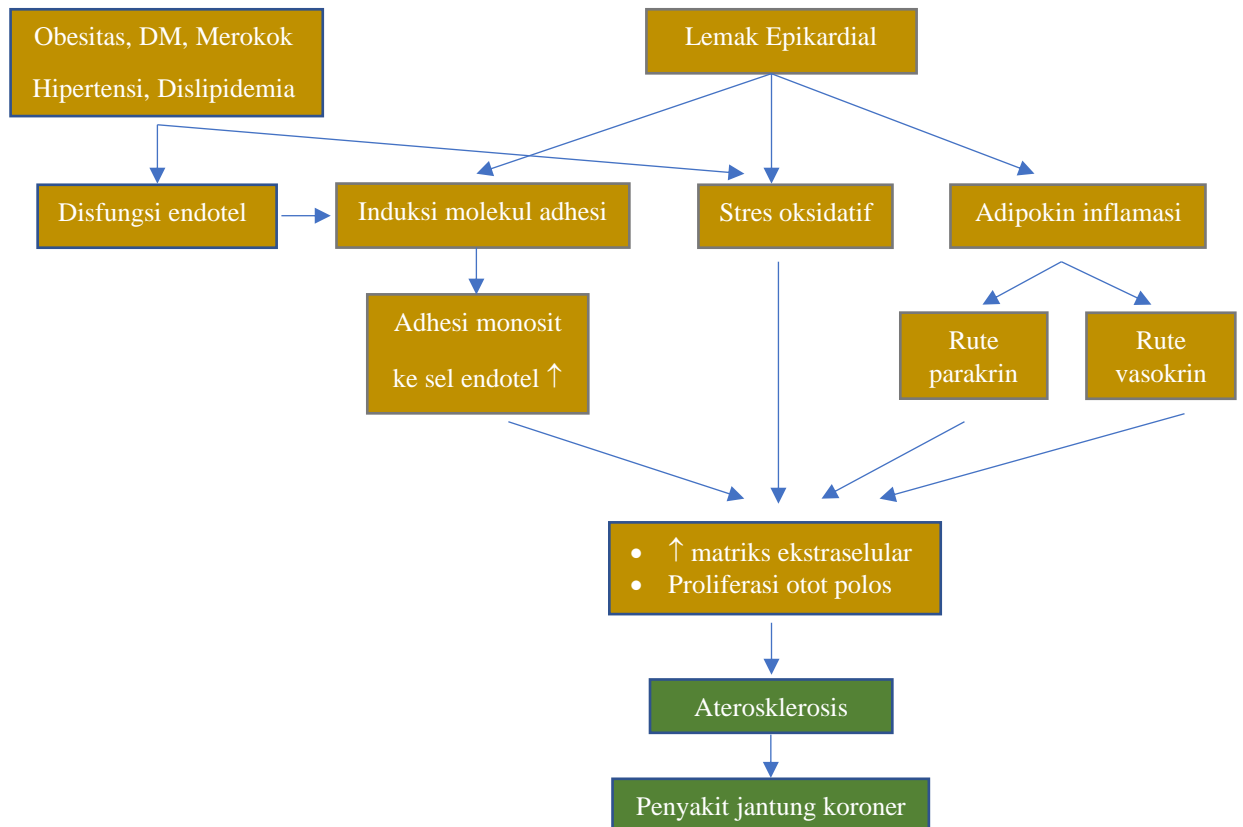
Peran lemak epikardial diduga juga memiliki efek mekanik terhadap proses aterosklerosis. Pada kondisi fisiologis lemak epikardial dapat menurunkan torsi arteri koroner. Namun pada kondisi patologis, jumlah lemak epikardial yang berlebihan dapat berefek buruk terhadap arteri koroner disekitarnya. Adanya plak aterosklerosis pada arteri koroner dapat menyebabkan ekspansi asimetris dinding pembuluh darah yang disebut

sebagai positive vessel remodeling. Lemak epikardial diduga berperan dalam ekspansi pembuluh darah melalui efek kompresi intrinsik. Lesi koroner yang dikelilingi oleh lemak epikardial lebih mudah mengalami ekspansi dibandingkan dengan lesi yang dikelilingi oleh miokardium akibat adanya resistensi ekstravaskular dari miokardium tersebut (Prati, 2003).

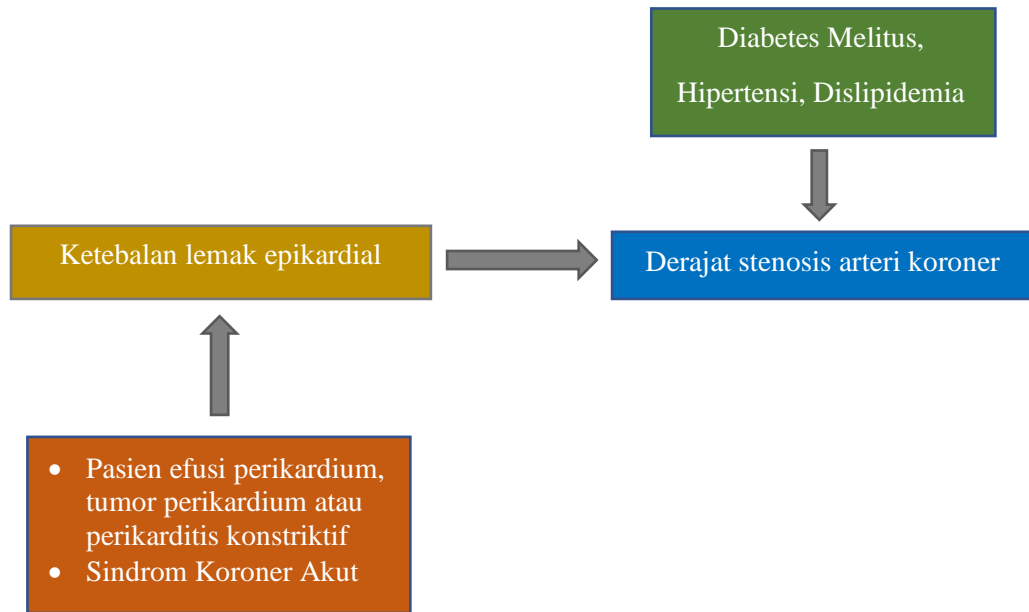
BAB III

KERANGKA PENELITIAN

III.1. Kerangka Teori



III.2. Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Variabel bebas
- : Variabel tergantung
- : Variabel perancu
- : Variabel kendali