

**HUBUNGAN ANTARA DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN
MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT YANG DISERTAI INFEKSI COVID-19**

*THE RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE
DENSITY AND MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT IN PATIENT
ACUTE CORONARY SYNDROME WITH COVID-19 INFECTION*

DWI WIDYA PUJI ASTUTI



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN ANTARA DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN
MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT YANG DISERTAI INFEKSI COVID -19**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Jantung dan Pembuluh Darah

Disusun dan diajukan oleh

DWI WIDYA PUJI ASTUTI

C165181003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN
MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT YANG DISERTAI INFEKSI COVID-19**

DWI WIDYA PUJI ASTUTI

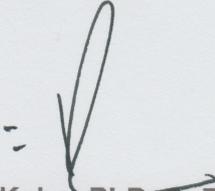
NIM C165181003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

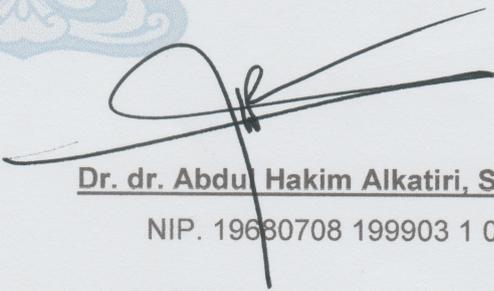
Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

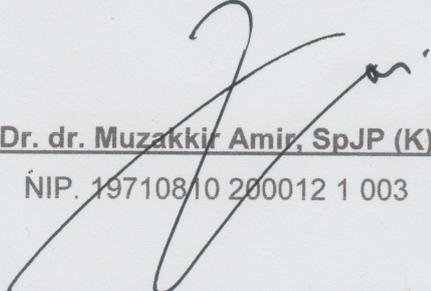
NIP. 19500329 197612 1 001


Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM

NIP. 19680530 199603 2 001



TESIS

**HUBUNGAN ANTARA DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN
MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT YANG DISERTAI INFEKSI COVID-19**

DWI WIDYA PUJI ASTUTI

NIM C165181003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

NIP. 19500329 197612 1 001

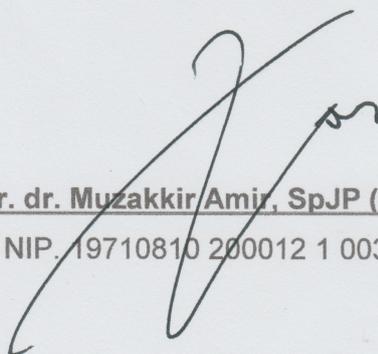
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

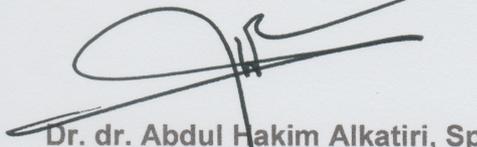
Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi Dan
Kedokteran Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dwi Widya Puji Astuti
NIM : C165181003
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah
Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

HUBUNGAN DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN MAJOR
ADVERSE CARDIAC EVENT PADA PASIEN SINDROM KORONER
AKUT YANG DISERTAI INFEKSI COVID-19

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain dan bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Maret 2023

Yang Menyatakan



(Dwi Widya Puji Astuti)

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 20 Desember 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No. 267/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 20 Desember 2022

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)

Anggota : Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)

Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)

dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K)

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK., Sp.JP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K), Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K) dan dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K) yang banyak memberikan masukan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K), Sekretaris Program Studi dr. Az Hafid Nashar, Sp.JP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis Prof. dr. Junus Alkatiri, Sp.PD-KKV, Sp.JP (K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Kedua orang tua, kakak, adik penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
4. Kepada Supervisor dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K), dr. Zaenab Djafar Sp.JP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K) yang selama ini telah membimbing dan memberikan dukungan dan motivasi kepadap penulis selama Pendidikan.
5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya angkatan Roeang9oenjing Wia, Ayu, Hendry, James, Jacky, Densu, Idul, Ofel dan tidak lupa juga kepada dr. Restu Sp.PD atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
6. Paramedis RSUP DR Wahidin Sudirohusodo dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.

7. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
8. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis,

DWI WIDYA PUJI ASTUTI

ABSTRAK

DWI WIDYA PUJI ASTUTI. **Hubungan antara Densitas Lemak Epikardial dengan Major Adverse Cardiac Event Pada Pasien Sindrom Koroner Akut yang disertai Infeksi COVID-19.** (dibimbing oleh Peter Kabo, Abdul Hakim Alkatiri, Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin, Nikmatia Latief, Andi Alfian Zainuddin)

Beberapa laporan menyatakan bahwa ada korelasi antara infeksi COVID-19 dan sindrom koroner akut (SKA). Studi pada manusia menunjukkan bahwa jaringan lemak epikardial (EAT) aktif secara metabolik dan merupakan sumber berbagai adipokin pro-inflamasi. Kami menyelidiki korelasi antara kepadatan EAT dan hasil pasien SKA dengan COVID-19. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia. Semua pasien pneumonia COVID-19 dilakukan pemeriksaan Multisliced Computerized Tomography Thorax (MSCT) untuk mengukur kepadatan EAT dan data rekam medis dikumpulkan. Analisis bivariat dan multivariat dilakukan. Penelitian ini melibatkan 63 pasien. Pasien dengan COVID-19 berat memiliki kepadatan EAT yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan COVID-19 yang tidak parah dan terdapat korelasi antara kepadatan EAT dengan MACE ($p < 0,05$). Analisis regresi logistik multivariat dilakukan untuk menentukan variabel mana yang paling dominan, dimana ditentukan tiga model. Dari analisis multivariat dan setelah penyesuaian dengan *confounding factor*, ditemukan bahwa faktor independen yang dapat memprediksi MACE di rumah sakit untuk pasien SKA dengan COVID-19 adalah densitas EAT atrioventrikular kanan dengan OR: 2,040 (95% CI 2,003-2,079) pada Model 1 dan OR: 2.042 (95% CI 2.005-2.081) pada Model 2. EAT atrioventrikular kanan merupakan prediktor independen MACE dan kematian pada pasien ACS dengan COVID-19. Pengukuran densitas EAT dapat digunakan sebagai stratifikasi risiko MACE.

Kata kunci : lemak epikardial, COVID-19, major adverse cardiac events

ABSTRACT

DWI WIDYA PUJI ASTUTI. **The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue Density and Major Adverse Cardiac Event in Patient Acute Coronary Syndrome With COVID-19 Infection.** (supervised by Peter Kabo, Abdul Hakim Alkatiri, Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin, Nikmatia Latief, Andi Alfian Zainuddin)

Several reports stated that there was a correlation between COVID-19 infection and acute coronary syndrome (ACS). Studies in humans revealed that epicardial adipose tissue (EAT) is metabolically active and is a source of various pro-inflammatory adipokines. We investigated the correlation between EAT density and the outcome of ACS patients with COVID-19. This was an analytic, observational study with a retrospective cohort design conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital, Makassar, Indonesia. All COVID-19 pneumonia patients were performed a thoracic Multisliced Computerized Tomography (MSCT) to measure EAT density and medical record data was collected. Bivariate and multivariate analysis were performed. This study involved 63 patients. Patients with severe COVID-19 had a higher EAT density compared to those with non-severe COVID-19 and there was a correlation between EAT density and MACE ($p < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis was performed to determine which variable was the most dominant, where three models were determined. From the multivariate analysis and after adjustment with confounding factors, it was found that the independent factors that could predict MACE in hospital for ACS patients with COVID-19 were right atrioventricular EAT density with OR: 2.040 (95% CI 2.003-2.079) in Model 1 and OR: 2.042 (95% CI 2.005-2.081) in Model 2. Right atrioventricular EAT is an independent predictor of MACE and death in ACS patients with COVID-19. Measurement of EAT density could be used as a risk stratification for MACE.

Keywords: epicardial adipose tissue, COVID-19, major adverse cardiac events

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Pertanyaan Penelitian	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teori	4
1.4.2. Manfaat Implikasi Klinik.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Sindrom Koroner Akut.....	6
2.2. Coronavirus Disease 2019.....	9
2.3. Pneumonia COVID-19	13
2.4. Hubungan Sindrom Koroner Akut dan Pneumonia COVID-19	14
2.5. Obesitas, Jaringan Lemak dan Lemak Epikardial	18
2.6. Hubungan Antara COVID-19 Dengan Lemak Epikardial	24
BAB III KERANGKA PENELITIAN	28
3.1. Kerangka Teori.....	28
3.2. Kerangka Konsep.....	29

3.3. Hipotesis Penelitian.....	29
3.4. Variabel Penelitian	29
BAB IV METODE PENELITIAN.....	30
4.1. Desain Penelitian	30
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.3. Populasi Penelitian.....	30
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	30
4.5. Jumlah Sampel.....	30
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	31
4.6.1. Kriteria Inklusi.....	31
4.6.2. Kriteria Eksklusi.....	31
4.7. Cara Kerja	31
4.7.1. Subjek Penelitian.....	31
4.7.2. Prosedur Penelitian	31
4.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	32
4.9. Metode Analisis.....	34
4.10. Pertimbangan Etik.....	34
4.11. Kontrol Kualitas	35
4.12. Skema Alur Penelitian.....	35
BAB 5 HASIL PENELITIAN	36
5.1 Karakteristik Penelitian.....	36
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	36
5.3 Analisis Bivariat Karakteristik Dasar Subjek Penelitian dengan Kejadian MACE.....	38
5.4 Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Severitas COVID-19	39
5.5 Analisis Bivariat Nilai Densitas EAT dengan Kejadian MACE.....	40
BAB VI PEMBAHASAN	60
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian	60

6.2. Hubungan Karakteristik Dasar Subjek Penelitian dengan Kejadian MACE.....	62
6.3. Korelasi Nilai Densitas EAT dengan Severitas COVID-19.....	65
BAB VII PENUTUP	71
7.1 Kesimpulan	71
7.2 Saran	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72
LAMPIRAN	80

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
Gambar 2. 1. Struktur Coronavirus.....	10
Gambar 2. 2. Peran ACE-2 dalam regulasi invasi virus ke dalam sel pengekspres ACE-2.....	11
Gambar 2. 3. Spektrum Klinis ACoVCS	15
Gambar 2. 4. Patofisiologi mekanisme SARS-COV-2	16
Gambar 2. 5. Ilustrasi aktivitas dan fungsi sel adiposit	19
Gambar 2. 6. Jaringan Adiposit yang mengalami hipertrofi	20
Gambar 2. 7. Lokasi lemak epikardial	21
Gambar 2. 8. Cedera jantung berhubungan dengan SARS-CoV-2 dan peran EAT.....	27
Gambar 5. 1. Kurva Analisis ROC Densitas EAT Sebagai	41
Gambar 5. 2. Kurva Analisis ROC Densitas EAT	42
Gambar 5. 3. Kurva Analisis ROC Densitas EAT Sebagai Prediktor Kejadian Kematian	43
Gambar 5. 4. Kurva Analisis ROC Densitas EAT Sebagai Prediktor Total MACE	44

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 2. 1. Aritmia baik takikardia dan bradikardia yang terjadi setelah SKA	9
Tabel 5. 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	37
Tabel 5. 2. Uji Normalitas Variabel Numerik	38
Tabel 5. 3. Analisis Bivariat Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	39
Tabel 5. 4. Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Severitas COVID-19.....	40
Tabel 5. 5. Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Aritmia Mayor	40
Tabel 5. 6. Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Gagal Jantung	41
Tabel 5. 7. Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Kematian	42
Tabel 5. 8. Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Total MACE	43
Tabel 5. 9. Area Under Curve Terhadap Kejadian MACE	44
Tabel 5. 10. Analisis Multivariabel Logistik Regresi dengan Total MACE	45
Tabel 5. 11. Analisis Multivariabel Logistik Regresi dengan Kematian di Rumah Sakit.....	50
Tabel 5. 12. Analisis Multivariabel Logistik Regresi dengan Luaran Klinis Buruk Saat Perawatan di Rumah Sakit : Kematian dan Total MACE	55
Tabel 5. 13. Analisis Multivariabel Logistik Regresi kadar EAT dan Severitas Covid	58

DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG

Istilah/Lambang/Singkatan	Arti dan penjelasan
ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme-2
ACoVSC	Acute Coronavirus Cardiovascular Syndrome
AF	Atrial Fibrilasi
AHA	American Heart Association
AKI	Acute Kidney Injury
APTS	Angina Pectoris Tidak Stabil
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AVD	Atrioventrikular Dextra
AVS	Atrioventrikular Sinistra
AUC	Area Under Curve
BAT	Brown Adipose Tissue
CLS	Crown-Like Structure
CMR	Cardiac Magnetic Resonance
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRP	C-Reactive Protein
DM	Diabetes Melitus
EAT	Epicardial Adipose Tissue
ESC	European Society of Cardiology
FFA	Free Fatty Acid
FABP-4	Fatty Acid Binding Protein-4
HHD	Hypertensive Heart Disease
hs-CRP	High Sensitivity C-Reactive Protein
HU	Hounsfield Unit
ICU	Intensif Care Unit

IMT	Index Massa Tubuh
IL-6	Interleukin-6
IL-1B	Interleukin-1B
MACE	Major adverse Cardiac Event
MERS-CoV-2	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus-2
MESc	Mesenchymal Stem Cell
MSCT Scan	Multi Slice Computed Tomography Scan
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NSTEMI	Non-ST Segment Elevation Myocardial
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio
PPCI	Primary Percutaneous Coronary Intervention
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PLR	Platelet-to-Lymphocyte Ratio
RAS	Renin-Angiotensin System
RBD	Receptor-Binding Domain
RBM	Receptor- Binding Motif
Risikedas	Riset Kesehatan Dasar
SARI	Severe Acute Respiratory Infection
SARS-Cov	Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus
SVM	Stromal Vascular Matrix
SKA	Sindrom Koroner Akut
SKA-NSTE	Sindrom Koroner Akut – Non ST Elevasi
SKA-STE	Sindrom Koroner Akut – ST Elevasi
STEMI	Non-ST Segment Elevation Myocardial
Th1	T-helper-1
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-a

TTE	Transthoracic Echocardiography
VT	Ventricular Tachycardia
WAT	White Adipose tissue
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular sampai saat ini masih menjadi salah satu masalah karena mempunyai angka morbiditas dan mortalitas tertinggi di dunia. Sindrom Koroner akut (SKA) merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan, prevalensi penyakit kardiovaskular di Indonesia sebesar 1,5% dengan prevalensi di Provinsi Sulawesi Selatan sebesar 1.5%. Menurut kelompok umur, Penyakit Jantung Koroner (PJK) paling banyak terjadi pada kelompok umur 75 tahun ke atas (4,7%), diikuti kelompok umur 65-74 tahun (4,6%) dan kelompok umur 55-64 tahun (3,9%) dimana angka ini meningkat dibandingkan pada tahun sebelumnya (Juzar et al., 2018). Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015 melaporkan penyakit kardiovaskular menyebabkan 17,5 juta kematian atau sekitar 31% dari keseluruhan kematian secara global dan yang diakibatkan sindrom koroner akut sebesar 7,4 juta. Penyakit ini diperkirakan akan mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030 (Mozaffarian et al., 2015).

Pada bulan Maret tahun 2020, WHO secara resmi mengumumkan penyakit Coronavirus yang disebut sebagai *Coronavirus Infection Disease-2019* (COVID-19) menjadi sebuah pandemi global (WHO 2021). *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-Cov-2) yang merupakan etiologi dari COVID-19. Per Mei 2021 di Indonesia terdapat 1.7 juta kasus COVID-19 terkonfirmasi yang menyebabkan hingga 47 ribu kematian (WHO 2021). Infeksi SARS-Cov-2 sendiri dapat menimbulkan komplikasi kardiovaskular. Komplikasi yang umum terjadi ialah hipotensi, cedera miokard akut, miokarditis, aritmia, sindrom koroner akut hingga syok kardiogenik (Xiong et al., 2020). Dalam sebuah studi oleh Shi et al pada 416 pasien di antaranya 57 meninggal, cedera jantung adalah temuan yang paling banyak (19,7%). Pada pasien yang meninggal, 10,6% memiliki penyakit arteri koroner (CAD), 4,1% menderita gagal jantung, dan 5,3% memiliki penyakit serebrovaskular (WHO, 2021).

Beberapa laporan menyebutkan terdapat hubungan antara infeksi COVID-19 dengan kejadian kardiovaskular salah satunya SKA. COVID-19 dapat

menyebabkan implikasi besar di sistem kardiovaskuler. Terjadinya COVID-19 dan SKA bertanggung jawab atas peningkatan mortalitas. Mekanisme patofisiologis yang mendasari COVID-19 dengan kejadian SKA ialah pecahnya plak atau erosi yang difasilitasi oleh peradangan sistemik, trombosis mikrovaskuler karena hiperkoagulabilitas, dan / atau disfungsi endotel (Madjid, 2020). Pada studi Cammann tahun 2020 tentang luaran SKA pada COVID-19, didapatkan angka kematian 3 kali lebih tinggi pada pasien SKA dengan COVID-19 positif dibandingkan dengan COVID-19 negatif (27,3% vs. 7,9%; $P = 0,004$) (Cammann et al., 2020).

Obesitas merupakan kelainan metabolik yang ditandai dengan akumulasi lemak abnormal dalam tubuh. Jaringan lemak merupakan jaringan endokrin aktif yang menghasilkan adipositokin atau lebih dikenal dengan sebutan adipokin, sehingga dapat memodulasi aktivitas metaboliknya sendiri melalui jalur autokrin dan berinteraksi dengan jaringan lainnya baik lokal maupun sistemik melalui jalur parakrin dan endokrin. Salah satu depot lemak visceral adalah lemak epikardial (*Epicardial Adipose Tissue* : EAT). Lemak epikardial berada diantara dinding luar miokardium dan lapisan dalam perikardium visceral. Oleh karena lokasinya yang berdekatan dengan arteri koroner, maka sitokin pro inflamasi yang berasal dari EAT termasuk perikoronar berpengaruh langsung terhadap arteri koroner dan miokardium melalui mekanisme vasokrin dan parakrin. Lemak epikardial umumnya berukuran lebih kecil dibandingkan sel lemak pada depot visceral lainnya.

Studi biomolekular pada manusia menunjukkan bahwa EAT 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 yang secara signifikan mempengaruhi fungsi dan morfologi jantung (Mazurek et al., 2003; Iacobellis, Corradi and Sharma, 2005). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa EAT berhubungan dengan kelainan kardiovaskular seperti hipertrofi ventrikel kiri (Iacobellis et al., 2004) gagal jantung, aritmia kardiomiopati, stenosis koroner dan infark miokard (Iacobellis, 2014).

Studi dari Park dkk pada 256 pasien mendapatkan adanya hubungan bermakna antara ketebalan lemak epikardial dengan prognosis jangka pendek pada pasien SKA. Pada studi ini luaran klinis yang buruk didapatkan pada 19 pasien (7,2%) selama 30 hari; 2 kasus kematian jantung, 11 miokard gelombang q non fatal infark, 4 revaskularisasi dan 2 stroke iskemik. insiden oklusi oleh

trombus (4,5% vs 21,2%, $p = 0,016$), skor gensini (44,52 31,06 vs. 61,00 30,68, $p = 0,027$) dan ketebalan lemak epikardial (5,19 2,13 vs. 7,51 3,87 mm, $p = 0,018$) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan MACE dibandingkan pasien tanpa *major adverse cardiac event* (MACE). Analisis multivariat menunjukkan bahwa ketebalan lemak epikardial (OR 1,479, 95% CI 1,183-1,848, $p = 0,001$) adalah prediktor independen untuk 30 hari MACE (Park et al., 2008). Selain itu, ketebalan lemak epikardial juga memediasi efek peningkatan troponin jantung pada infark miokard selama COVID-19. Pada studi Mehta dkk, EAT disimpulkan merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya infeksi berat dan kematian COVID-19 dan independen terhadap obesitas. EAT sebagian memediasi efek usia dan BMI dan meningkat troponin jantung pada luaran COVID-19 yang buruk (Mehta et al., 2021).

EAT digambarkan sebagai penanda aktivitas jaringan adiposa dan peradangan yang dapat diukur dengan nilai densitas lemak, maka densitas EAT menarik untuk diselidiki sebagai penanda risiko alternatif selain volume total EAT (Nerlekar et al., 2020). Hal inilah yang menjadi dasar peneliti untuk mengetahui hubungan antara densitas lemak epikardial dengan luaran pasien sindrom koroner akut yang disertai pneumonia COVID-19.

1.2. Pertanyaan Penelitian

Maka berdasarkan uraian latar belakang tersebut, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan densitas Lemak Epikardial dengan kejadian *Major Adverse Cardiac Event* pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19?

Berdasarkan pertanyaan penelitian, berikut ini beberapa sub pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana gambaran densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19 yang mengalami *Major Adverse Cardiac Event* dan tidak mengalami MACE?
2. Apakah terdapat perbedaan densitas Lemak Epikardial antara pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19 yang mengalami *Major Adverse Cardiac Event* dan tidak mengalami *Major Adverse Cardiac Event*?

3. Berapa nilai *cut-off* densitas Lemak Epikardial untuk memprediksi kejadian *Major Adverse Cardiac Event* pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19?
4. Berapa nilai *cut-off* densitas lemak Epikardial untuk memprediksi kematian pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

1. Mengetahui hubungan antara densitas Lemak Epikardial dengan *Major Adverse Cardiac Event* pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai pneumonia COVID-19

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19 yang mengalami MACE dan tidak mengalami *Major Adverse Cardiac Event*.
2. Mengetahui hubungan densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19 yang mengalami MACE dan tidak mengalami *Major Adverse Cardiac Event*.
3. Mengetahui nilai *cut-off* densitas Lemak Epikardial untuk memprediksi kejadian MACE pada pasien SKA disertai COVID-19
4. Mengetahui nilai *cut-off* densitas Lemak Epikardial untuk memprediksi kematian dalam perawatan pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teori

Penelitian tentang hubungan antara densitas lemak epikardial dan luaran pasien sindrom koroner akut yang disertai pneumonia COVID-19 sampai saat ini belum pernah dilakukan sehingga penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai perbedaan densitas lemak epikardial pada pasien yang

mengalami MACE dan tidak mengalami MACE serta *survivor* dan *non survivor* yang mengalami MACE.

1.4.2. Manfaat Implikasi Klinik

Penelitian ini bertujuan untuk melihat densitas lemak epikardial pada pasien Pneumonia COVID 19 yang disertai dengan SKA saat dirawat inap, selain itu penelitian ini juga melihat luaran klinis buruk pada pasien SKA sehingga diharapkan densitas lemak epikardial dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya MACE. Penelitian ini dapat bermanfaat bagi para dokter secara umum dan khususnya bagi dokter spesialis jantung untuk menggunakan densitas lemak epikardial sebagai alat prognostik. Pemeriksaan lemak epikardial ini dapat diperiksakan dengan pemeriksaan CT Scan Toraks rutin yang dilakukan saat pasien masuk rawat inap di Rumah Sakit sehingga tidak memerlukan biaya tambahan lain.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindrom Koroner Akut

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. SKA adalah kumpulan suatu gejala klinis iskemia miokard yang terjadi secara tiba-tiba yang disebabkan oleh proses aterosklerosis dan menggunakan terminologi yang digunakan pada keadaan gangguan aliran darah koroner dari parsial hingga total ke miokard secara akut. Salah satu penyebab dari sindrom koroner akut yaitu trombosis akut yang di induksi oleh rupture plak atau erosi plak aterosklerosis pembuluh darah koroner, baik disertai dengan vasokonstriksi maupun tidak sehingga menyebabkan penurunan mendadak aliran pembuluh darah koroner (Rha et al., 2011). Kematian sel jantung dapat terjadi setelah 20 menit oklusi pada arteri koroner dan berlangsung selama 2-4 jam untuk menyelesaikan proses infark. Sirkulasi kolateral atau kondisi oklusi yang intermitten pada arteri koroner dapat mempengaruhi proses infark sehingga dapat menyebabkan pemanjangan proses infark miokard. Presentasi klinis dan luaran klinis bergantung pada lokasi obstruksi, tingkat keparahan, dan durasi iskemia miokard. SKA dapat juga disebabkan oleh penyebab bukan aterosklerotik seperti diseksi, tromboemboli, anomaly kongenital, arteritis, trauma, penyalahgunaan kokain atau komplikasi kateterisasi jantung. Sindrom koroner akut dibagi menjadi (Thygesen *et al.*, 2012).

1. Infark miokard dengan elevasi segmen ST atau infark miokard gelombang Q
2. Infark miokard tanpa elevasi segmen ST atau infark miokard gelombang non-Q
3. Angina pektoris tidak stabil

Konsensus internasional saat ini menyatakan bahwa istilah SKA dapat digunakan bila terdapat bukti adanya nekrosis miokard pada kondisi klinis yang konsisten dengan iskemia miokard (Thygesen *et al.*, 2012).

Atherosklerosis merupakan kondisi kronik yang menyebabkan penumpukan plak di pembuluh darah arteri. Faktor-faktor risiko klasik utama untuk aterosklerosis termasuk dislipidemia, diabetes, merokok, hipertensi dan kelainan

genetik (Bergheanu, Bodde and Jukema, 2017). Berdasarkan studi didapatkan bahwa Atherosklerosis koroner mulai berkembang pada masa kanak-kanak dan remaja. Atherosklerosis koroner merupakan patofisiologi umum terjadinya SKA, walaupun dapat juga disebabkan walaupun jarang oleh karena diseksi koroner, arteritis, myocardial bridging, tromboemboli, atau vasospasme koroner tanpa penyakit arteri koroner yang jelas (Santos-Gallego et al., 2014). Atherosklerosis berkontribusi pada pembentukan trombus melalui dua mekanisme yaitu ruptur plak dan disfungsi endotel. Ruptur plak aterosklerotik diperkirakan menjadi pencetus utama thrombosis koroner. Penyebab mendasar adalah faktor kimia yang menjadikan lesi aterosklerotik tidak stabil dan stress fisik yang mempengaruhi lesi. Plak aterosklerotik terdiri dari inti kaya lemak yang diliputi kapsula fibrosa ekstrenal. Zat yang dilepaskan oleh sel inflamasi dalam plak dapat mempengaruhi integritas kapsul fibrosa. Plak yang mempunyai kapsul yang tipis dapat mudah ruptur dan terjadi secara spontan maupun oleh kekuatan fisik, seperti tekanan darah intraluminal dan torsi dari miokard. Ruptur plak yang terjadi akibat adanya stress pada lesi aterosklerotik oleh karena aktivasi sistem saraf simpatis yang meningkatkan tekanan darah, frekuensi jantung dan kekuatan kontraksi ventrikel.

Proses yang terjadi setelah ruptur plak yaitu terjadinya pembentukan trombus koroner melalui beberapa mekanisme. Terpaparnya tissue faktor dari inti ateromatosa mengaktifasi jalur koagulasi, sementara tereksposnya kolagen subendotel mengaktifasi platelet. Platelet yang teraktifasi melepaskan isi granulnya, termasuk fasilitator agregasi platelet (adenosine difosfat dan fibrinogen), pengaktifasi kaskade koagulasi (faktor Va), vasokonstriktor (Tromboksan dan serotonin). Trombus intrakoroner yang berkembang, perdarahan intraplak dan vasokonstriksi akan berkontribusi pada penyempitan pembuluh darah, menciptakan aliran turbulen yang mengakibatkan shear stress dan aktivasi platelet lebih jauh. Disfungsi endotel meningkatkan kemungkinan terbentuknya thrombus dengan berkurangnya vasodilator (*nitric oxide* dan prostasiklin) yang dilepaskan dan di inhibisi agregasi platelet sehingga menyebabkan hilangnya pertahanan utama terhadap trombosis (Dharma et al., 2017). Laporan berdasarkan penemuan pada pasien dengan ST-SKA yang menjalani aspiration thrombectomy yang menjalani Primary Percutaneous Coronary Intervention (PPCI) didapatkan hasil lebih banyak terdapat red thrombi dibanding white thrombi. Berdasarkan komposisi *white thrombi* berukuran lebih kecil dan lebih banyak mengandung fibrin, sedangkan red thrombi lebih banyak mengandung

eritrosit. Berdasarkan luaran didapatkan kejadian MACE dan mortalitas lebih banyak terjadi pada pasien dengan red thrombi dibandingkan dengan white thrombi, hal ini disebabkan karena berhubungan dengan perfusi miokard yang lebih baik sehingga menyebabkan ukuran infark yang kecil (Quadros et al., 2012). Berdasarkan guidelines European Society of Cardiology (ESC) tahun 2018, terdapat 5 komplikasi yang terjadi pada pasien dengan STE-SKA yaitu disfungsi miokard, gagal jantung, aritmia, komplikasi mekanik dan pericarditis (Ibanez et al., 2018). Selain berdasarkan ESC, Komplikasi STE-SKA berdasarkan American heart Association terbagi menjadi 4 komplikasi yang dapat terjadi yaitu 1) Gangguan hemodinamik, 2) Aritmia, 3) *Recurrent chest pain*, 4). Stroke iskemik. Infark yang meliputi 40% dari otot miokard ventrikel kiri biasanya menyebabkan syok kardiogenik dan menyebabkan angka kematian yang tinggi. Pasien yang mengalami syok kardiogenik terutama terjadi pada pasien dengan STE-SKA dengan onset terjadinya syok kardiogenik yang lebih awal dibandingkan dengan NSTEMI-SKA. (Antman et al., 2004). Disfungsi sistolik ventrikel kiri merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien dengan STE-SKA dan merupakan prediktor independen yang kuat terhadap peningkatan mortalitas dan perburukan kearah gagal jantung. Gagal jantung adalah komplikasi yang paling sering dan salah satu faktor prognostik yang paling penting pada pasien dengan STE-SKA. Mendiagnosis gagal jantung pada fase akut STE-SKA didasarkan pada gejala khas, pemeriksaan fisik, dan rontgen dada. Penilaian risiko didasarkan pada klasifikasi Killip. Menentukan mekanisme gagal jantung pada pasien STE-SKA sangat penting. Meskipun disfungsi sistolik ventrikel kiri adalah penyebab paling sering, gangguan hemodinamik serta irama, komplikasi mekanik, dan disfungsi katup tidak dapat juga disingkirkan (Ibanez et al., 2018).

Menurut berbagai penelitian, sekitar 30% pasien SKA mengalami sinus takikardia terutama di lokasi jika terjadi di anterior. Mekanisme sinus takikardia disebabkan oleh respons fisiologis terhadap disfungsi ventrikel kiri dan terlalu aktifnya sistem saraf simpatis karena berbagai faktor seperti nyeri dan kecemasan. Mekanisme Berkembangnya takiaritmia pada pasien SKA ini adalah adanya stimulasi simpatis di atrium, sedangkan aritmia ventrikel sering terjadi lebih awal setelah onset infark miokard akut. Mekanisme adalah multifaktorial salah satunya iskemia yang sedang berlangsung, kelainan hemodinamik dan elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia), kelainan metabolisme (asidosis, hipoksia), *re-entry*, dan peningkatan otomatisitas. Iskemia miokard akut menyebabkan

defisiensi *adenosin triphosphate*, glikolisis anaerob yang menyebabkan asidosis, peningkatan kalium ekstraseluler, dan akumulasi lisosfatidilkolin (Das et al., 2016). Fibrilasi atrium terjadi sekitar 2,3- 21% setelah kejadian SKA dan dua pertiga pasien diobservasi terjadinya *new onset* AF setelah SKA (Schmitt et al., 2009).

Tabel 2. 1. Aritmia baik takikardia dan bradikardia yang terjadi setelah SKA

Kategori	Aritmia
<i>Ventricular tachy</i>	<i>Ventricular prematur beats</i> <i>Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation,</i> <i>Accelerated idioventricular rhythm</i>
<i>SVT</i>	<i>Sinus tachycardia</i> <i>Atrial fibrillation and/or atrial flutter</i> <i>Paroxysmal supraventricular tachycardia</i>
<i>Brady</i>	<i>Sinus bradycardia</i> <i>Junctional escape rhythm</i> <i>Atrioventricular block</i> <i>Intraventricular block</i>

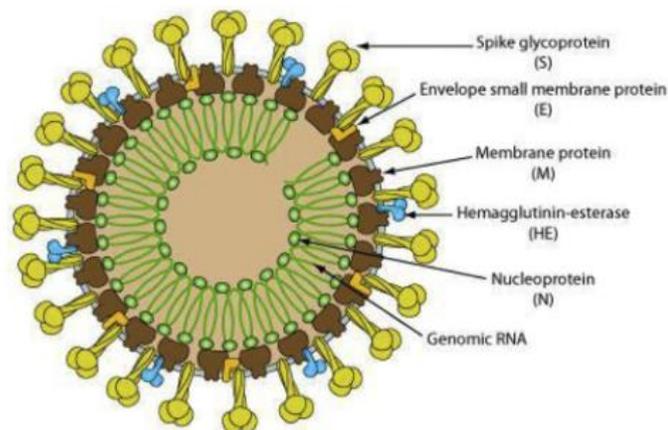
2.2. Coronavirus Disease 2019

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) oleh WHO digunakan sebagai sebuah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 saat ini sudah menjadi pandemi yang awalnya berasal dari Wuhan, Cina dan menyebar ke seluruh dunia. Hal ini erat hubungannya dengan angka penularannya yang sangat tinggi, diwakili dengan angka reproduktif (*Basic Reproductive Number / R0*) yang mencapai 3.0. (Liu et al., 2020). Hal ini berimplikasi bahwa untuk setiap kasus COVID-19, akan dapat mengakibatkan penularan ke 3 subjek lain dan menimbulkan 3 kasus baru COVID-19. Angka ini melebihi R0 pada coronavirus sebelumnya, salah satunya yaitu *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (MERS-CoV-2) yang hanya memiliki angka R0 1.0. (Cowling, B. J., & Aiello, 2020). COVID-19 sering ditemukan pada pasien dengan komorbid kardiovaskuler.

Angka kematian pasien COVID-19 yang disertai dengan komorbid kardiovaskuler sekitar 10% dibandingkan tanpa komorbid kardiovaskular sekitar 2,3% (Wu Z et al., 2020). Selain itu, ditemukan bahwa 16,7% pasien COVID-19 mengalami komplikasi kardiovaskular berupa aritmia dan 7.2% mengalami

komplikasi acute cardiac injury (Wang et al., 2019). Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronaviridae* dibagi dua subkeluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu *alpha coronavirus*, *beta coronavirus*, *delta coronavirus* dan *gamma coronavirus* (Burhan et al., 2020)

Coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter sekitar 50-200m. Semua virus ordo *Nidovirales* memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang. Struktur *coronavirus* membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau *spike* protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel *host* (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang (Burhan et al., 2020).

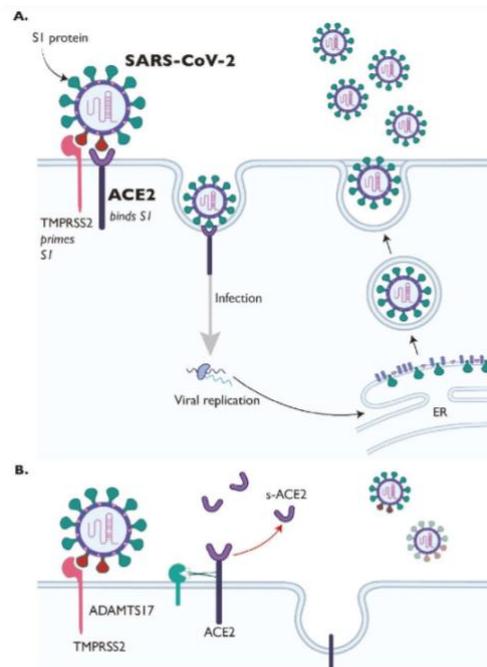


Gambar 2. 1. Struktur Coronavirus

Coronavirus terutama menginfeksi pasien dewasa atau anak usia lebih tua, dengan gejala klinis ringan sampai gejala yang berat seperti SARS dimana semua orang rentan terinfeksi terutama pada keadaan *imunocompromis* dan jumlah paparan virus. Orang-orang dengan sistem imun lemah seperti orang tua, wanita hamil, dan kondisi lainnya, penyakit dapat secara progresif lebih cepat dan lebih parah. Infeksi *Coronavirus* menimbulkan sistem kekebalan tubuh yang lemah terhadap virus ini lagi sehingga dapat terjadi re-infeksi (Burhan et al.,2020). *Coronavirus* tidak dapat hidup tanpa sel *host*. Virus masuk ke sel *host* diperantarai

oleh protein S yang ada di permukaan virus. Protein S penentu utama dalam menginfeksi spesies host-nya serta penentu tropisnya. Pada studi SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*). ACE-2 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, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk sel selanjutnya translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus (Burhan et al., 2020).

Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas (melakukan siklus hidupnya). Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari (Burhan et al., 2020).



Gambar 2. 2. Peran ACE-2 dalam regulasi invasi virus ke dalam sel pengekspres ACE-2
Virus SARS-COV-2 menggunakan ACE-2 sebagai reseptor, sama dengan pada SARS-CoV. Sekuens dari RBD (*Reseptor-Binding Domain*) termasuk RBM (*Receptor- Binding Motif*) pada SARS-CoV-2 kontak langsung dengan ACE-2. Hasil residu pada SARS-CoV-2 RBM (Gln493) berinteraksi dengan ACE-2 pada manusia, konsisten dengan kapasitas SARS-CoV-2 untuk infeksi sel manusia.

Beberapa residu kritis lain dari SARSCoV-2 RBM (Asn501) kompatibel mengikat ACE-2 pada manusia, menunjukkan SARS-CoV-2 mempunyai kapasitas untuk transmisi manusia ke manusia. Analisis secara analisis filogenetik kelelawar menunjukkan SARS-CoV-2 juga berpotensi mengenali ACE-2 dari beragam spesies hewan yang menggunakan spesies hewan ini sebagai inang perantara. Pada penelitian 41 pasien pertama pneumonia COVID-19 di Wuhan ditemukan nilai tinggi dari IL1 β , IFN γ , IP10, dan MCP1, dan kemungkinan mengaktifkan respon sel *T-helper-1* (Th1). Selain itu, berdasarkan studi terbaru ini, pada pasien-pasien yang memerlukan perawatan di *Intensif Care Unit* (ICU) ditemukan konsentrasi lebih tinggi dari GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF α dibandingkan pasien yang tidak memerlukan perawatan di ICU. Hal tersebut mendasari kemungkinan adanya badai sitokin yang berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, pada infeksi SARS-CoV-2 juga menginisiasi peningkatan sekresi sitokin *T-helper-2* (seperti IL4 dan IL10) yang berperan dalam menekan inflamasi, yang berbeda dengan infeksi SARS-CoV (Burhan et al., 2020).

2.2.1. Klasifikasi Klinis

COVID-19 rata-rata memiliki masa inkubasi sekitar 5,2 hari dengan masa inkubasi terpanjang selama 14 hari. (Li et al., 2020, Sugihantono et al., 2020) Manifestasi klinis SARS-CoV-2 yang paling serin yaitu demam, batuk kering, nyeri dada, nyeri otot ataupun lemah badan. Dari laporan oleh chen dkk melaporkan sekitar 75% mengalami pneumonia bilateral (Chen et al.,2020). Manifestasi klinis COVID-19 dibagi menjadi asimptomatik dan simtomatik.

Terdapat beberapa sindroma klinis yang dapat muncul jika terinfeksi (Burhan et al., 2020).

a. Tidak berkomplikasi

Kondisi ringan dengan gejala yang tidak spesifik. Gejala utama tetap muncul seperti demam, batuk, dapat disertai dengan nyeri tenggorokan, kongesti hidung, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot. Selain itu, pada beberapa kasus ditemui tidak disertai dengan demam dan gejala relatif ringan. Pada kondisi ini pasien tidak memiliki gejala komplikasi diantaranya dehidrasi, sepsis atau napas pendek.

b. Pneumonia ringan

Gejala utama dapat muncul seperti demam, batuk, dan sesak tetapi tidak terdapat tanda pneumonia berat.

c. Pneumonia berat

Gejala yang muncul diantaranya demam yang disertai dengan sesak nafas dengan frekuensi nafas > 30x/menit, distress pernapasan berat atau saturasi oksigen pasien <90% tanpa modalitas.

d. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Adanya perburukan gejala respirasi dalam 1 minggu setelah diketahui kondisi klinis. Derajat ringan beratnya ARDS berdasarkan kondisi hipoksemia. Hipoksemia didefinisikan tekanan oksigen arteri (PaO₂) dibagi fraksi oksigen inspirasi (FIO₂) kurang dari < 300 mmHg.

2.3. Pneumonia COVID-19

Pneumonia *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah peradangan pada parenkim paru yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Sindrom gejala klinis yang muncul beragam, dari mulai tidak berkomplikasi (ringan) sampai syok septik (berat). (Burhan et al., 2020). Pada anamnesis gejala yang dapat ditemukan yaitu, tiga gejala utama: demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak. Tapi perlu dicatat bahwa demam kadang tidak didapatkan pada beberapa keadaan, terutama pada usia geriatri atau pada mereka dengan imunokompromis. Gejala tambahan lainnya yaitu nyeri kepala, nyeri otot, lemas, diare dan batuk darah. Pada beberapa kondisi dapat terjadi tanda dan gejala infeksi saluran napas akut berat (*Severe Acute Respiratory Infection-SARI*). Definisi SARI yaitu infeksi saluran napas akut dengan riwayat demam (suhu ≥ 38 C) dan batuk dengan onset dalam 10 hari terakhir serta perlu perawatan di rumah sakit. Tidak adanya demam tidak mengeksklusikan infeksi virus (Burhan et al., 2020). Dari pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis pneumonia COVID-19 digunakan parameter radiologi dan laboratorium. Untuk parameter radiologi digunakan foto toraks, CT-scan toraks, USG toraks dan pada pencitraan dapat menunjukkan beberapa kelainan seperti opasitas bilateral, konsolidasi subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan *ground-glass*. Pada stage awal, terlihat bayangan *multiple* plak kecil dengan perubahan interstisial yang jelas menunjukkan di perifer paru dan kemudian berkembang menjadi bayangan *multiple ground-glass* dan infiltrate di kedua paru. Pada kasus berat, dapat ditemukan konsolidasi paru bahkan "*white-lung*" dan efusi pleura (jarang). (Burhan et al., 2020) Berdasarkan parameter laboratorium Secara umum, penelitian yang dikumpulkan menunjukkan heterogenitas yang tinggi, kecuali untuk nilai leukosit

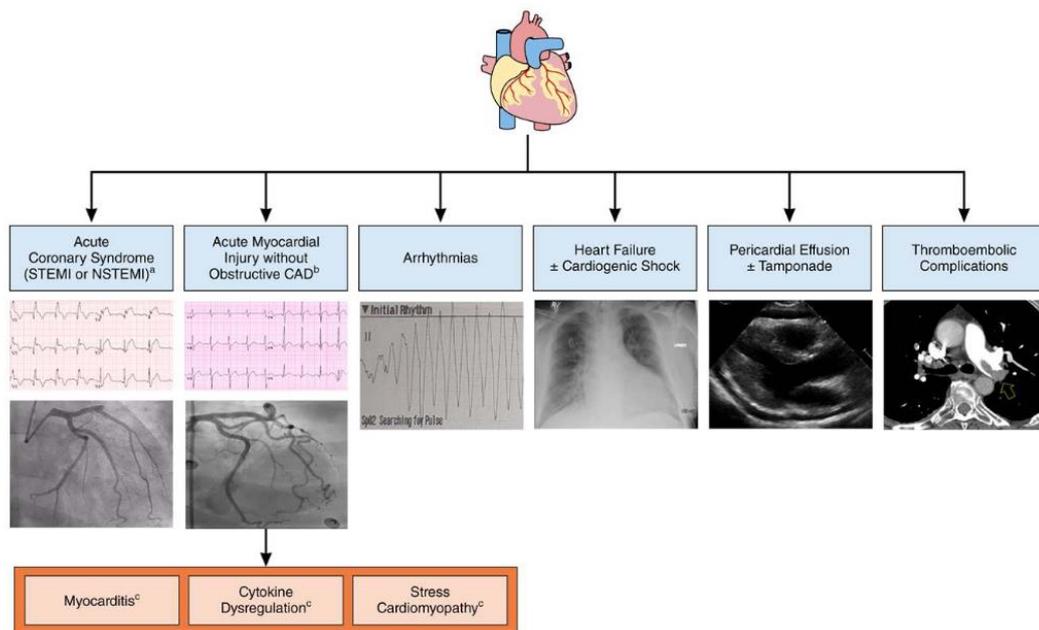
dan neutrofil. Penelitian yang dilakukan membedakan antara kelompok covid dan non-covid dan didapatkan hasil bahwa jumlah leukosit, neutrofil, dan trombosit pada COVID-19 secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kasus non-COVID-19 walaupun parameter lain tidak ditemukan perbedaan yang signifikan (Soraya and Ulhaq, 2020). Sedangkan untuk membedakan Membedakan severe dan non severe covid Sebanyak 28 penelitian yang telah dilakukan dan dilakukan meta analisis. Meskipun didapatkan heterogenitas yang cukup tinggi di semua parameter yang diukur ditemukan bahwa kadar leukosit, neutrofil, D-dimer, dan CRP secara signifikan lebih tinggi di pasien COVID-19 pasien yang terinfeksi dengan kondisi berat (*Severe Pneumonia COVID*) dibandingkan dengan mereka dengan kondisi tidak parah (*Non Severe Pneumonia COVID*). Sebaliknya, jumlah limfosit dan trombosit secara signifikan lebih rendah pada pasien yang terinfeksi *severe pneumonia COVID-19* (Soraya and Ulhaq, 2020).

2.4. Hubungan Sindrom Koroner Akut dan Pneumonia COVID-19

Berbagai laporan memperlihatkan hubungan antara COVID-19 dengan terjadinya SKA. Selain komplikasi sistemik dan respirasi, COVID-19 dapat bermanifestasi pada sistem kardiovaskular. American Heart Association (AHA) memperkenalkan komplikasi kardiovaskular spesifik pada COVID-19 sebagai *Acute Coronavirus Cardiovascular Syndrome (ACovCS)*, salah satunya Sindrom Koroner Akut. Patofisiologi ACovCS meliputi SKA, iskemik akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan, iskemik mikrovaskular, injury akibat disregulasi sitokin, atau miokarditis (Hendren et al., 2020). ACovCS meliputi beberapa spektrum yakni SKA, acute myocardial injury (AMI) tanpa penyakit jantung koroner obstruktif, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, efusi perikardium, dan komplikasi tromboemboli. Beberapa mekanisme mungkin berhubungan dengan ACovCS, seperti adanya komorbid kardiovaskular sebelumnya, kardiomiopati stress, badai sitokin, miokarditis viral, hipotensi, hipoksemia, dan aritmia.

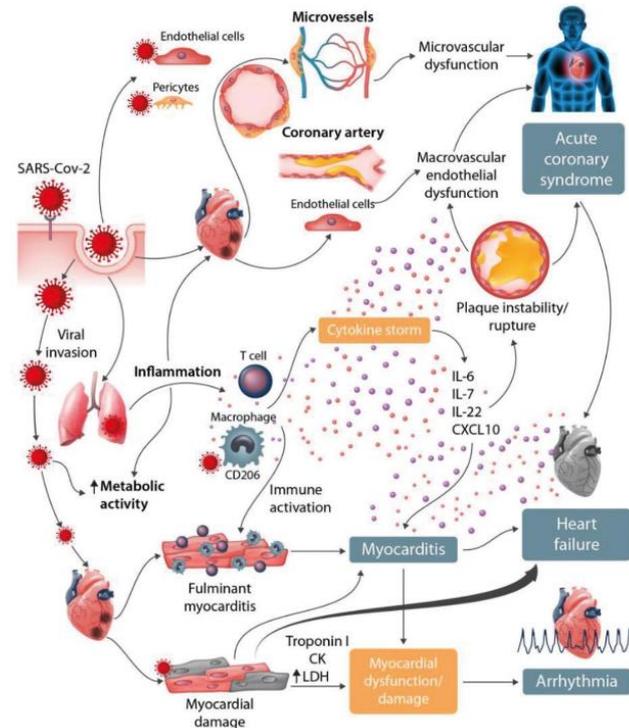
Teori mengenai acute cellular injury yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 pada kardiomyosit, perisit, atau fibroblas yang dimediasi oleh reseptor ACE-2 dan replikasi virus di dalam sel jantung masih belum dapat dibuktikan. *Direct cellular injury* yang disebabkan oleh COVID-19 dapat memicu respons imun yang menyebabkan nekrosis kardiomyosit. Dalam beberapa hari, edema dan nekrosis kardiomyosit ini dapat menyebabkan disfungsi kontraksi dan gejala klinis.

Mekanisme ini dapat bermanifestasi sebagai penurunan klinis akut setelah pasien stabil selama beberapa hari. Kemungkinan lain adalah SARS-CoV-2 dapat memicu produksi autoantibodi kardiak yang terjadi akibat mimikri molekuler. Selain itu, masih belum diketahui apakah virus ini dapat menetap dan menyebabkan inflamasi persisten yang menyebabkan kardiomiopati dilatasi kronis. Spektrum klinis ACoVCS ditunjukkan pada Gambar 2.1 (Hendren et al., 2020).



Gambar 2. 3. Spektrum Klinis ACoVCS

Aktivasi inflamasi hebat dan pelepasan sitokin masif pada COVID-19 juga dicurigai dapat memicu cedera miokard. SARS-CoV-2 tidak dapat diisolasi dari jaringan kardiak, hasil histopatologi menunjukkan adanya mekanisme kerusakan sekunder, bukan invasi virus langsung. Selain itu, trombotik mikrovaskular pada pembuluh darah koroner yang terjadi akibat koagulopati COVID-19 adalah mekanisme potensial yang lain, tetapi masih belum dapat dibuktikan (Hendren et al., 2020).



Gambar 2. 4. Patofisiologi mekanisme SARS-COV-2 menyebabkan manifestasi kardiovaskuler

Resiko terjadinya SKA yang disebabkan oleh penyakit infeksi saluran pernafasan mencapai puncaknya pada saat awal infeksi terjadi dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Gagal nafas yang dapat menyebabkan hipoksemia berat berkontribusi mengurangi suplai oksigen serta mengaktifkan kerja system saraf simpatis (Schiavone et al., 2020).

Mekanisme yang mendasari hubungan antara infeksi saluran pernafasan dan SKA adalah keadaan pro-inflamasi. Berbagai patogen sebagai penyebab dan memiliki peran penting untuk terjadinya proses inflamasi yang dapat memicu SKA. Plak aterosklerotik mengandung sel inflamasi yang berproliferasi dan melepaskan sitokin yang merangsang sel otot polos untuk membentuk fibrous cap. Keadaan inflamasi akan melepaskan beberapa sitokin pro inflamasi seperti Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8 dan $\text{TNF-}\alpha$, yang dapat mengaktifkan sel inflamasi di plak aterosklerotik. Beberapa studi post mortem pada manusia telah menunjukkan bahwa aktivitas inflamasi pada plak ateromatosa meningkat setelah stimulus infeksi. Ketika diaktifkan, sel-sel inflamasi intraplaque, terutama makrofag dan sel-T, mengatur protein respon host, termasuk metaloproteinase dan peptidase, yang

menurunkan komponen matriks ekstraseluler dan mendorong ledakan oksidatif, yang semuanya berkontribusi pada destabilisasi plak (Schiavone et al., 2020).

Terdapat beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan timbulnya acute myocardial injury terkait dengan iskemia miokard pada infeksi SARS-CoV-2. Beberapa mekanisme terkait dengan dengan keadaan pro-inflamasi dan badai sitokin (yang dapat menyebabkan ketidakstabilan plak), atau keadaan prothrombotik dan kerusakan terkait hipoksemia karena terjadinya gagal nafas akut. Peningkatan jejak cTn dengan biomarker inflamasi lainnya, seperti D-dimer, interleukin-6, dan laktat dehidrogenase, meningkatkan kemungkinan bahwa hal ini terkait dengan badai sitokin dibandingkan cedera pada miokard (Clerkin et al., 2020). Lebih lanjut, kerusakan spesifik yang disebabkan oleh infeksi SARSCoV-2 terkait dengan reseptor ACE-2, yang telah terbukti sebagai jalur masuk ke dalam sel manusia untuk beberapa virus corona, seperti SARS-CoV dan SARS-CoV-2. Reseptor ACE-2 diekspresikan secara luas di paru-paru dan sistem kardiovaskuler, oleh karena itu jalur pensinyalan terkait ACE-2 mungkin juga memiliki peran dalam cedera miokard. Hal ini masih menjadi penelitian untuk melihat hubungan antara reseptor ACE-2, COVID 19 dan penyakit kardiovaskuler.

Selain itu, inflamasi sistemik COVID-19 yang terjadi lebih berat dan ditandai dengan respons peradangan sistemik akut dan badai sitokin, yang dapat menyebabkan gangguan pada berbagai organ sampai menyebabkan kegagalan multiorgan. Penelitian telah menunjukkan tingginya kadar dari sitokin proinflamasi pada pasien dengan COVID-19 (Zhou et al., 2020). Asupan dan kebutuhan oksigen miokard yang tidak sesuai akibat dari peningkatan kebutuhan kardiometabolik yang terkait dengan infeksi sistemik ataupun hipoksia yang disebabkan oleh pneumonia berat atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dapat menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard serta asupan oksigen yang kurang sehingga menyebabkan kerusakan miokard (Xiong et al., 2020).

Huang et al. pertama kali melaporkan prevalensi cedera miokard akut sebesar 12% sebagai komplikasi utama dari 41 pasien rawat inap yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Huang et al., 2020). Dari penelitian lain yang dilakukan oleh Wang et al. pada 138 pasien rawat inap dengan COVID-19, cedera miokard ditemukan pada 7,2% pasien secara keseluruhan dan pada 22,2% pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) (Wang et al., 2020). Sedangkan penelitian yang dilakukan

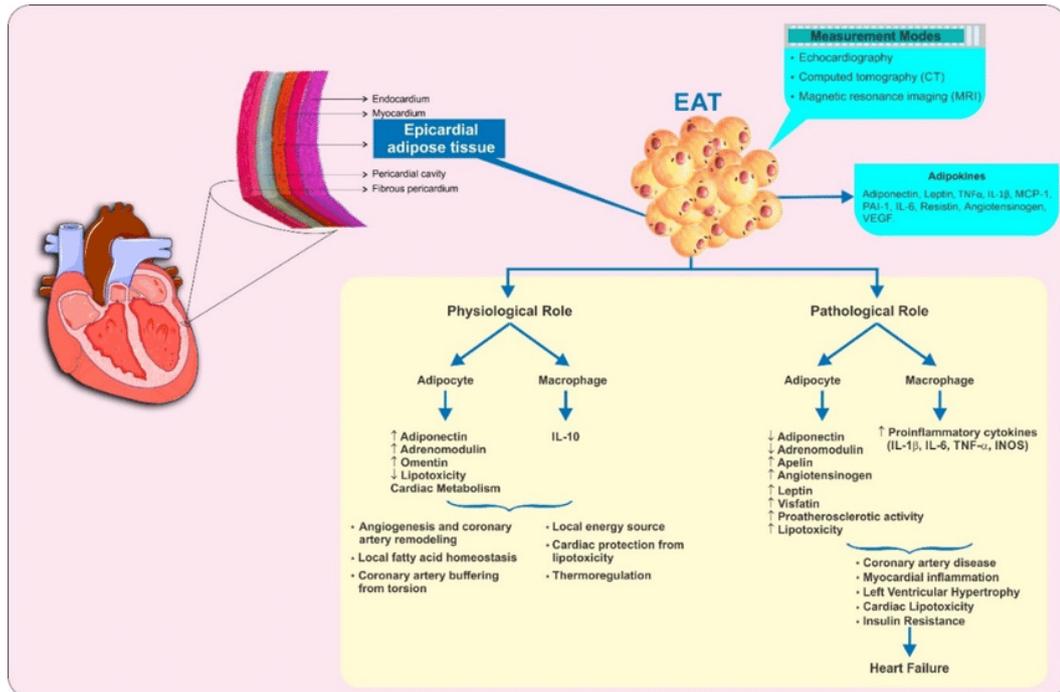
oleh Zhou dkk dalam pada 191 pasien yang dirawat dengan pneumonia SARSCOV- 2, mendapatkan adanya cedera miokard akut sebanyak 33 dari 191 pasien. Menariknya, mereka mendapatkan bahwa pasien yang meninggal lebih banyak terjadi cedera miokard akut dibandingkan yang selamat ($n = 32, 59\%$ vs $n = 1, 1\%$; $p < 0,0001$) (Zhou et al., 2020).

Dalam studi retrospektif yang diteliti oleh Shi et al. yang dilakukan pada 416 pasien COVID-19 di Wuhan, Cina, cedera jantung ditemukan pada 19,7% pasien ($n = 82$) (Shi et al., 2020). Pasien-pasien tersebut lebih tua, memiliki lebih banyak komorbiditas kardiovaskuler (hipertensi, diabetes, penyakit serebrovaskular, dan gagal jantung), dan menunjukkan penyakit akut yang lebih parah jika disertai dengan adanya cardiac injury. Penelitian ini menunjukkan bahwa cedera miokard secara independen dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19. Selain itu, beberapa penelitian sebelumnya antara SKA dan pneumonia menunjukkan terdapat pengurangan respon kerja antiplatelet pada pasien yang disertai dengan komplikasi pneumonia (Gonzales et al., 2010).

2.5. Obesitas, Jaringan Lemak dan Lemak Epikardial

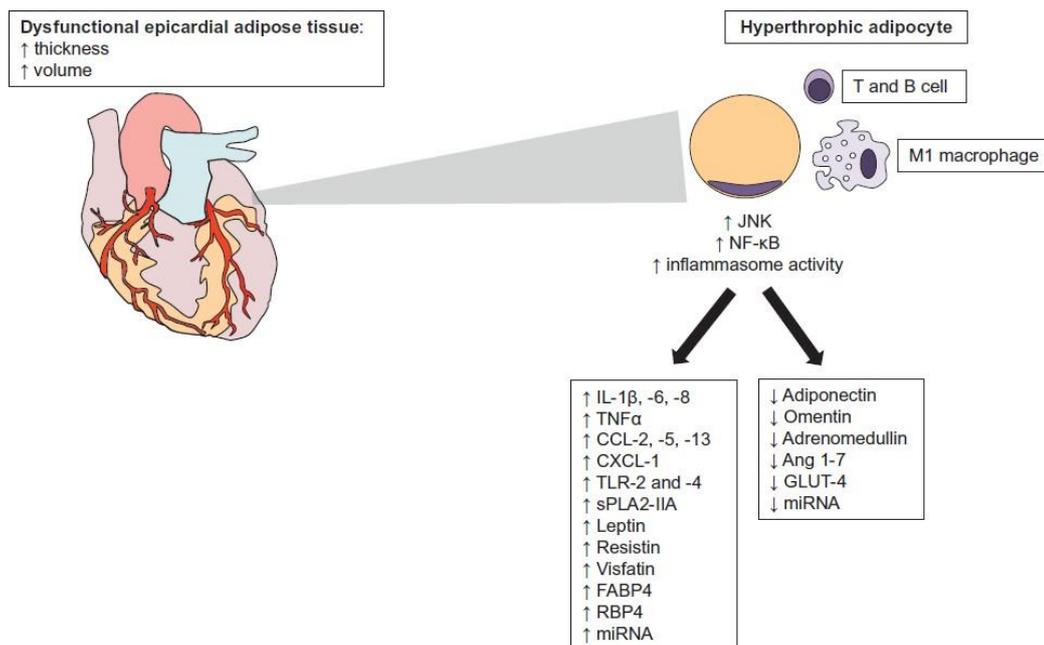
Berdasarkan distribusinya, penimbunan lemak dibagi menjadi dua yaitu lemak visceral dan lemak subkutan. Lemak visceral dapat dibagi menjadi lemak intratorakal/mediastinum, intrabdominal pelvik, dan perivaskular. Lemak subkutan terdiri dari lemak abdominal dan gluteo-femoral (Shen et al., 2003). Jaringan lemak tersusun atas berbagai jenis sel yang berbeda dengan adiposit sebagai komponen utamanya. Adiposit tersebut berasal dari *Mesenchymal Stem Cell* (MESC) yang juga merupakan *precursor* utama dalam pembentukan *osteoblast*, miosit dan kondrosit. MESC awalnya berkembang menjadi sel pre adiposit yang merupakan precursor khusus untuk dua tipe adipositas utama yaitu *White Adipose tissue* (WAT) dan *Brown Adipose Tissue* (BAT). Kedua jenis Adiposa tersebut memiliki bentuk dan fungsi yang berbeda (Rosen and Spiegelman, 2006).

Jaringan lemak merupakan organ endokrin aktif yang menghasilkan adipokin sehingga dapat memodulasi aktivitas metaboliknya sendiri melalui jalur autokrin dan berinteraksi dengan jaringan lainnya baik local maupun sistemik melalui jalur parakrin dan endokrin (Vazquez-vela et al., 2008). Gambaran aktivitas sel adipokin disajikan pada gambar 4.



Gambar 2. 5. Ilustrasi aktivitas dan fungsi sel adiposit

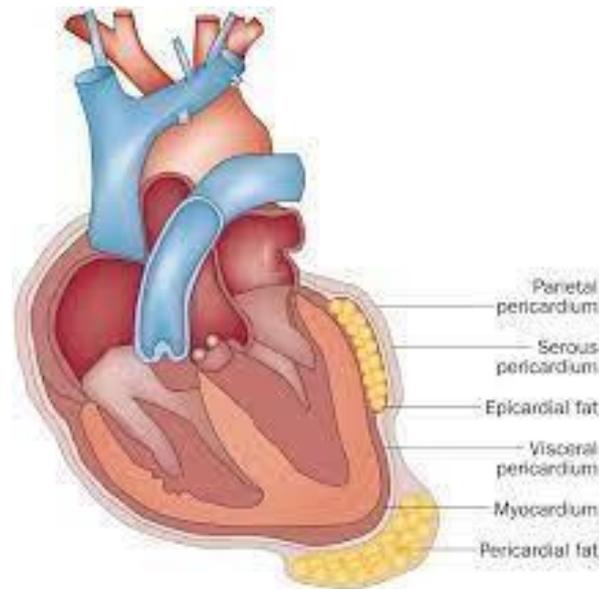
Jaringan lemak tidak hanya mengandung adiposit, namun juga terdiri dari *Stromal Vascular Matrix* (SVM), termasuk sel jaringan penyambung fibroblast, leukosit, makrofag dan pre-adiposit yang berperan dalam sekresi berbagai sitokin. Pengeluaran molekul *chemoattracting* seperti monosit, MCP-1 dari adiposit akan menstimulasi proses kemotaksis (migrasi makrofag ke depotnya) yang selanjutnya akan mencetuskan proses inflamasi dan disfungsi *adiposity* (Smorlesi et al., 2012). Pada situasi kelebihan nutrisi jaringan lemak memberikan respon yang cepat berupa hipertrofi dan hiperplasia. Proses ini akan menyebabkan produksi sel adiposit yang mengalami inflamasi semakin banyak dan akhirnya menimbulkan ukuran kritis, spesifik dan berbeda di setiap depot jaringan lemak. Sel adiposit yang telah mencapai ukuran kritis, akan memicu *stres endoplasmic reticulum* dan kematian sel lebih lanjut. Pada kondisi ini dapat ditemukan infiltrate makrofag dalam jumlah besar mengelilingi *adiposity* yang mati dan dikenal sebagai “*crown-like structure*” (CLS) (Smorlesi et al., 2012).



Gambar 2. 6. Jaringan Adiposit yang mengalami hipertrofi

2.5.1. Jaringan Lemak Epikardial/ *Epicardial Adipose Tissue* (EAT)

Lemak epikardial (*Epicardial Adipose Tissue*: EAT) berbeda dengan depot lemak lainnya termasuk lemak perikardial baik dari lokasi anatomi, embriologi maupun vaskularisasinya. EAT menunjukkan kemiripan embriologis dan morfologis dengan lemak visceral, keduanya berasal dari mesoderm splanchnopleuric. Lemak epikardial terletak di antara miokardium dan perikardium visceral, terutama di permukaan ventrikel kanan dan dinding anterior ventrikel kiri. EAT mengelilingi sulkus atrioventrikular dan pembuluh koroner besar dan lokasi paling tebal terletak pada dinding anterior dan lateral atrium kanan. EAT divaskularisasi oleh arteri koroner. Lemak perikardial berada pada permukaan luar perikardium parietal, mendapat vaskularisasi non- koroner dan berasal dari thoracic mesenchyme (Iacobellis dan Bianco., 2011; Ansaldo et al., 2019). Lokasi lemak epikardial dan perbandingannya dengan lemak perikardial disajikan pada Gambar 6.



Gambar 2. 7. Lokasi lemak epikardial

Dalam kondisi fisiologis, EAT mencakup hampir 80% dari permukaan jantung dan memberikan kontribusi 20% untuk seluruh massa jantung. Volume dan ketebalan EAT kemungkinan besar ditentukan oleh genetik, faktor epigenetik, dan lingkungan. Dalam hal ini, massa EAT lebih besar telah ditemukan pada non-Hispanik Kulit Putih atau Jepang daripada di Afrika Amerika, sedangkan peningkatan dua kali lipat diamati pada pasien dengan indeks massa tubuh (IMT) lebih tinggi dari 27 kg/m^2 . Faktor lingkungan lainnya seperti penuaan, asupan kalori berlebih, gaya hidup menetap, polutan, dan mikrobiota juga dapat memodulasi deposisi lemak ektopik. Histologik analisis EAT mengungkapkan seluleritas campuran yang ditandai dengan kelimpahan dan sel stroma adiposit yang lebih kecil dan sejumlah besar sel inflamasi yang menetap, seperti limfosit (sel CD3+), makrofag (sel CD68 +), dan sel mast. EAT juga dicirikan sebagai jaringan saraf dan nodal dengan produksi *Nerve Growth Factor* yang tinggi, sehingga menunjukkan peran potensial EAT sebagai perancah saraf otonom jantung. Berbeda dari lemak perikardial, vaskularisasi EAT bergantung pada cabang arteri koroner, yang selanjutnya menunjukkan hubungan yang erat antara EAT dan jaringan miokard yang mendasarinya (Ansaldo et al., 2019).

Fungsi Lemak Epikardial

Karena elastisitas dan kompresibilitasnya, EAT memiliki fungsi mekanis melindungi arteri koroner dari lengkungan yang berlebihan disebabkan oleh denyut

nadi arteri dan kontraksi miokard. Menariknya, EAT dan miokardium tidak dipisahkan oleh jaringan ikat atau aponeurotik, menunjukkan interaksi yang erat dan kuat antara keduanya. Sebagaimana diketahui secara luas, jaringan adiposa bukan hanya unit penyimpanan lipid sederhana. Namun juga berfungsi sebagai organ parakrin/endokrin, dengan peran kunci dalam homeostasis lipid dan glukosa. Secara khusus, EAT berfungsi sebagai penyimpanan lokal untuk kelebihan *Free Fatty Acid* (FFA), sehingga menjaga suplai energi miokard dan mencegah efek toksik dari FFA yang bersirkulasi tinggi di miokardium dan arteri koroner. Sebaliknya, dalam kondisi stres metabolik, EAT dapat melepaskan FFA dengan laju yang lebih tinggi daripada depot jaringan adiposa lainnya. EAT menangani homeostasis FFA melalui sirkulasi koroner, melalui fluks dua arah melalui cairan interstisial dan ekspresi transporter asam lemak (misalnya *Fatty Acid Binding Protein-4* [FABP-4]) (Ansaldo dkk, 2018). Perbedaan penting antara EAT dengan lemak visceral lainnya adalah EAT memiliki kemampuan untuk melepaskan dan menyerap asam lemak bebas dengan penggunaan glukosa yang rendah serta bersifat kardioprotektif terhadap paparan asam lemak bebas yang berlebihan (Ouwens et al., 2010).

EAT mengontrol efek insulin pada jaringan mikrosirkulasi, sehingga mempromosikan vasoreaktivitas yang dimediasi insulin dan pengambilan glukosa pada arteri koroner. Melalui pelepasan adipositokin (terutama adiponektin, adrenomedulin, dan omentin) dan faktor relaksasi yang diturunkan dari adiposit, EAT selanjutnya menurunkan ketegangan vaskular dan mencegah remodeling vaskular. Pengikatan adiponektin ke reseptor Adipo1 dan Adipo2, mengaktifkan kaskade pensinyalan yang mempromosi sintesis dan pelepasan Nitrit Oksida dan menumpulkan pensinyalan pro-inflamasi yang dimediasi NF- κ B. Dalam kondisi normal, EAT juga melepaskan sejumlah besar adrenomedulin yang berpotensi menjadi vasodilator peptida. Adrenomedullin melawan stres oksidatif yang disebabkan oleh angiotensin II, menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, dan menekan apoptosis sel endotel dan pelepasan endotelin-1. Adrenomedulin berkontribusi pada curah jantung dengan meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler di kardiomyosit (Ansaldo et al., 2019).

Dalam kondisi patologis, EAT mempengaruhi jantung dan arteri koroner melalui dua mekanisme utama yakni pertama; sitokin yang dilepaskan secara parakrin dari EAT dapat berdifusi dari luar ke dalam arteri koroner dan berinteraksi

dengan sel-sel pada tiap lapisnya (Adeventisia, media dan intima). kedua; kerja vasokrin dari adipokin dan asam lemak yang dilepaskan dari jaringan adipose langsung masuk ke vasa vasorum dan ditransportasikan secara downstream ke dinding arteri (Iacobellis dan Bianco., 2011).

Lemak epikardial dapat mengeluarkan berbagai molekul adipokin seperti sitokin pro inflamasi, TNF- α , MCP-1 IL-6, *Plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), resistin, visfatin dan berbagai faktor pertumbuhan. Hal ini berperan dalam proses inflamasi dan aterosclerosis.

Pengukuran Lemak Epikardial

Lemak epikardial dapat diukur dengan beberapa pemeriksaan yaitu ekokardiografi, *Multi Slice CT Scan* (MSCT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan melalui autopsi. Pemeriksaan Trans-Toraks Echocardiography dua dimensi (TTE) adalah prosedur yang paling mudah diakses dan aman untuk pengukuran EAT Meskipun terbatas pada EAT di sekitar ventrikel kanan, hasil pemeriksaan TTE sangat terkait dengan hasil yang dicapai oleh MRI. Dikatakan bahwa nilai >5 mm merupakan batas untuk mendefinisikan “peningkatan” ketebalan EAT pada populasi berisiko rendah. Namun penentuan ketebalan EAT secara ekokardiografi dikatakan masih bias. Sehingga MSCT dan MRI menjadi modalitas yang lebih dipilih karena resolusi spasial yang tinggi dan kuantifikasi volumetrik maupun densitas yang lebih baik. *Cardiac Magnetic Resonance* (CMR) saat ini dianggap sebagai standar emas untuk penghitungan EAT. MSCT memberikan penilaian EAT sensitif dan akurat terbaik karena resolusi spasial yang lebih tinggi dibandingkan dengan USG dan CMR (Ansaldo et al., 2019).

Ekokardiografi memiliki kekurangan karena gambaran 2D seringkali memiliki kualitas rendah, dan pengukuran hanya terbatas pada ketebalan, sedangkan volume tidak dapat diukur seperti pada CT maupun MRI. Untuk mengukur EAT pada ekokardiografi, perlu dilakukan identifikasi batas pericardium yang pada beberapa kasus sulit untuk dilakukan. MRI merupakan standar baku emas untuk mengukur EAT namun kekurangannya memerlukan biaya yang lebih mahal, availabilitasnya juga terbatas serta membutuhkan waktu yang lama dalam pemeriksaan, CT scan toraks dapat digunakan untuk pengukuran EAT baik volume maupun densitas. Kelebihan densitas atau atenuasi ialah secara spesifik dapat mengukur aktivitas metabolik jaringan lemak yang mengalami inflamasi

(Goeller et al., 2018). Pemeriksaan CT scan toraks memungkinkan kuantifikasi jaringan adiposa dan penilaian aktivitas metaboliknya dengan mengukur radiodensitas atau atenuasinya secara kuantitatif dengan satuan Hounsfield unit (HU). Telah terbukti bahwa atenuasi CT yang diukur dalam HU dapat membedakan aktivitas metabolisme jaringan adiposa; jaringan adiposa yang sangat aktif ditandai dengan HU yang lebih positif, dan karenanya kepadatan jaringan yang lebih besar (Hu et al., 2011).

Densitas dan ketebalan EAT dapat diukur pada 3 titik (fossa atrioventrikular kanan, fossa atrioventrikular kiri, dan fossa interventrikular anterior) (Mehta et al., 2021). Radiodensitas jaringan manusia, sebagaimana dinilai oleh MSCT scan adalah parameter yang tervalidasi dan digunakan secara luas yang membantu dalam membedakan antara jenis jaringan dan organ dalam praktik klinis rutin. Selain itu, radiodensitas telah digunakan untuk membedakan karakteristik biologis yang berbeda dari jenis jaringan yang sama secara *in vivo*. Atenuasi MSCT scan telah digunakan untuk mendiagnosis dan membedakan massa paru, hati, dan tulang. Sebagai contoh, radiodensitas otot rangka telah dikaitkan dengan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin. Sedangkan atenuasi plak aterosklerotik arteri koroner telah digunakan untuk menentukan kerentanannya dan kemungkinan kejadian kardiovaskular di masa depan (Pracon et al., 2011).

Penggunaan CT scan toraks untuk mengukur densitas EAT diukur dari bifurkasio arteri pulmonal sebagai batas superior hingga ke apeks jantung. Jumlah lemak epikardial yang menutupi ventrikel kanan tiga kali lebih banyak daripada yang menutupi ventrikel kiri. Standar nilai untuk evaluasi lemak dengan CT Scan adalah antara -30 sampai -190 Hounsfield unit (Kwon et al., 2021). Pada sumber lain menyatakan batasan atenuasi berkisar antara -195 sampai -45 HU yang disebut sebagai area yang mengandung lemak. Penurunan densitas EAT terlihat pada CT scan toraks pasien COVID-19 dengan kondisi berat (-96.08 HU) dan kritikal (-98.77 HU), yang menandakan kardiak inflamasi (Nagy & Jermendy, 2017; Demirceli MB, 2014; Bertaso & Bertol, 2018).

2.6. Hubungan Antara COVID-19 Dengan Lemak Epikardial

Apakah cedera miokard pada COVID-19 dapat memperburuk luaran SKA, ternyata lemak epikardial dapat meningkatkan resiko cedera miokard yang diperantarai oleh infeksi COVID-19 sehingga luaran COVID juga menjadi lebih

buruk. Penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya dan komorbiditas metabolik sering diamati pada pasien COVID-19 dengan cedera miokard menunjukkan pasien COVID-19 dengan kondisi kardiovaskular yang mendasari, terutama metabolisme lipid abnormal, memiliki peningkatan risiko cedera miokard. Cedera miokard berperan sebagai penyebab keparahan dan kematian karena COVID-19, dengan Hazard Ratio yang dilaporkan berkisar dari 2,1 sampai 8,9 dan odds ratio dari 6,6 sampai 26,9 dalam studi yang berbeda (Wei et al., 2021).

Peningkatan volume EAT yang signifikan pada pasien COVID-19 dengan cedera miokard, dapat terjadi karena infiltrasi sel inflamasi dan edema sementara terkait dengan badai sitokin dan perikarditis atau mikromiokarditis. Peningkatan volume lemak epikardial telah ditunjukkan pada individu dengan obesitas menjadi faktor risiko yang mungkin untuk cedera miokard. Obesitas sentral terbukti menjadi faktor risiko yang utama berkembang penyakit dan kematian pada COVID-19. Tingginya IMT dan rasio pinggang-pinggul menunjukkan risiko tinggi rawat inap. Volume jaringan lemak epikardial dikaitkan dengan IMT dan lingkaran pinggang, jadi hubungan yang kuat antara volume dan cedera miokard dapat memperlihatkan kemungkinan peran obesitas yang berkontribusi terhadap perkembangan cedera miokard (Wei et al., 2021).

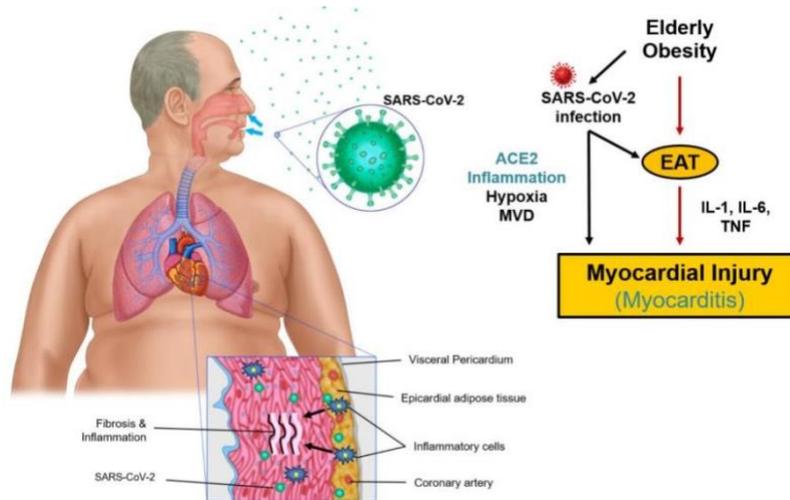
Pengamatan dari studi yang dilakukan oleh Zhi et al, peningkatan volume EAT dapat menjadi parameter atau prediktor penting untuk pengembangan cedera miokard namun mekanisme masih belum jelas (Wei et al., 2021).

Peradangan memainkan peran utama dalam perkembangan dan perkembangan COVID-19. Ketidakseimbangan antara sekresi adipokin anti-dan pro-inflamasi dari EAT berperan dalam badai sitokin pada pasien COVID-19 yang sakit kritis (Zhao et al., 2021). EAT adalah depot inflamasi dengan infiltrat makrofag padat, yang sangat diperkaya dengan sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL-6), sitokin yang diekspresikan secara berlebihan pada pasien COVID-19. EAT dan miokardium berbagi mikrosirkulasi yang sama. Sitokin inflamasi EAT dapat mencapai miokardium melalui jalur vasa vasorum atau parakrin. Oleh karena itu, EAT kemungkinan besar terlibat dalam peradangan miokard COVID-19 dan kegagalan jantung-paru (Iacobellis and Malavazos, 2020).

Banyak pasien COVID-19 berakhir dengan kejadian kardiovaskular. Penurunan ACE-2 dikaitkan dengan inflamasi EAT, sebagian karena virus memanfaatkan lebih banyak situs pengikatan ACE-2 untuk internalisasi virus ke dalam adiposit dan kemudian memicu kaskade sinyal inflamasi yang diperbesar

(Zhao et al., 2021). ACE-2 dikenal sebagai reseptor ligan masuk dari COVID-19. Penurunan regulasi sistem ACE-2 miokard dapat memediasi peradangan miokard. Kehadiran ACE-2 dalam EAT selanjutnya membuat depot lemak visceral ini menjadi pemain potensial dalam inflamasi miokard. Menariknya, penurunan ACE-2 telah dikaitkan dengan inflamasi EAT. *Down*-regulasi ACE-2 meningkatkan polarisasi EAT ke makrofag M1 pro-inflamasi, sedangkan pengobatan angiotensin-(1-7) mengurangi polarisasi makrofag EAT dan fungsi jantung. Ketidakseimbangan antara sekresi adipokin anti dan pro-inflamasi dari EAT dapat berperan dalam badai sitokin yang dijelaskan pada pasien dengan COVID-19 parah. Respon inflamasi bawaan dari EAT dapat menyebabkan peningkatan regulasi dan pelepasan IL-6 yang lebih tinggi, yang menyebabkan inflamasi miokard. Obesitas muncul sebagai faktor risiko utama untuk komplikasi kardiopulmoner COVID-19. Depot jaringan adiposa visceral, seperti EAT, dapat dianggap sebagai reservoir fungsional COVID-19. Dalam jaringan adiposa yang sangat vaskularisasi, sel otot endotel dan otot polos serta makrofag residen menunjukkan gangguan tambahan sebagai respons terhadap sistem renin-angiotensin yang diaktifkan. Jaringan adiposa adalah target potensial untuk penguatan kekebalan lebih lanjut oleh patogen eksternal seperti virus (Malavazos, Goldberger and Iacobellis, 2020).

Peningkatan nilai EAT saat masuk dapat menjadi predisposisi pathogenesis cedera miokard. Cedera miokard berperan sebagai kontributor keparahan dan kematian COVID-19. Cedera miokard adalah efek samping independen, yang memicu prognosis buruk. Terdapat korelasi antara EAT saat masuk dan terjadinya cedera miokard. Nilai rata-rata volume EAT secara signifikan lebih besar pada pasien COVID-19 dengan cedera miokard dibandingkan mereka yang tidak mengalami cedera miokard (Wei et al., 2021).



Gambar 2. 8. Cedera jantung berhubungan dengan SARS-CoV-2 dan peran EAT. EAT, epicardial adipose tissue; ACE-2, angiotensinconverting enzyme 2; MVD, microvascular damage; TNF, tumour necrosis factor; IL, interleukin.

Kaskade faktor inflamasi seperti TNF-a dan IL-6 telah dikaitkan dengan penurunan efek inotropik dan penurunan fungsi jantung, yang mengakibatkan perburukan hipoksia dan respons inflamasi miokard. Prevalensi cedera jantung yang lebih tinggi terkait dengan COVID-19 pada populasi spesifik ini mungkin terkait dengan EAT yang bertindak sebagai sebuah 'bahan bakar untuk peradangan jantung' (Gambar 7.) (Kim, 2020).