

**HUBUNGAN DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN PROFIL  
C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT  
DISERTAI PNEUMONIA CORONA VIRUS DISEASE-19 DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSEU DENSITY  
WITH C-REACTIVE PROTEIN PROFILE IN ACUTE CORONARY  
SYNDROME AND PNEUMONIA CORONA VIRUS DISEASE-19  
PATIENTS AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL*

**AULIA THUFAEL AL FARISI**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**HUBUNGAN DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN PROFIL  
C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT  
DISERTAI PNEUMONIA CORONA VIRUS DISEASE-19 DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

AULIA THUFAEL AL FARISI

C165181005

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

TESIS

HUBUNGAN DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN PROFIL  
C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT  
DISERTA PNEUMONIA CORONA VIRUS DISEASE-19 DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

AULIA THUFAEL AL FARISI

NIM C165181005

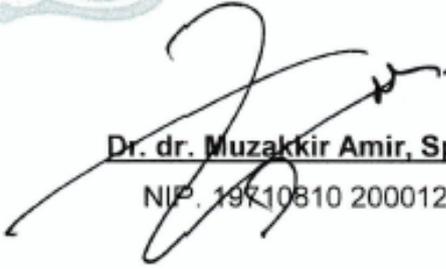
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

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

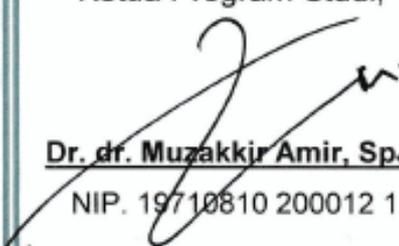
NIP. 19500329 197612 1 001

  
Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

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 DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN PROFIL  
C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT  
DISERTAI PNEUMONIA CORONA VIRUS DISEASE-19 DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

AULIA THUFAEL AL FARISI

NIM C165181005

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 27 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui

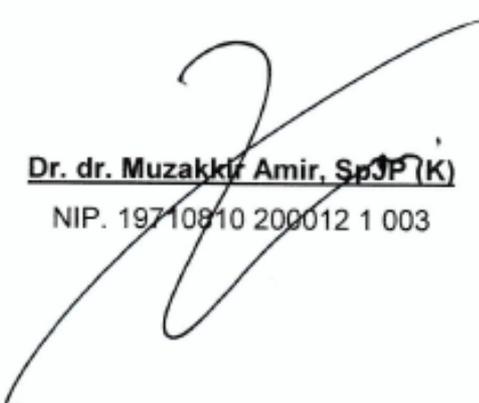
Pembimbing Utama,



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

NIP. 19500329 197612 1 001

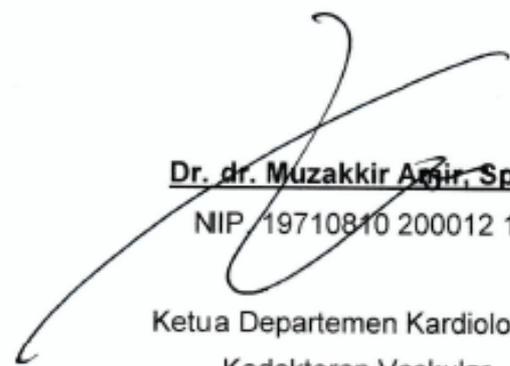
Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

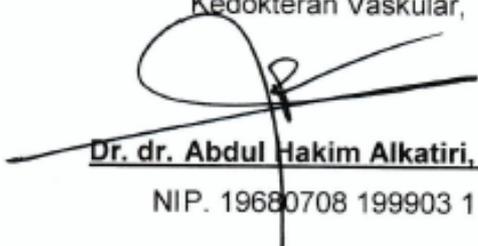
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Muzakir 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 TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Aulia Thufael Al Farisi  
NIM : C165181005  
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah  
Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

**HUBUNGAN DENSITAS LEMAK EPIKARDIAL DENGAN PROFIL C-  
REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT  
DISERTAI PNEUMONIA CORONA VIRUS DISEASE-19 DI RSUP DR.  
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

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



10000  
METEPAI  
TEMAEI  
BA8AJX575412111

(Aulia Thufael Al Farisi)

## PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 27 Desember 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No. 265/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 05 Januari 2023

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

Anggota : Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)  
Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)  
dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K)  
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (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. Muzakkir Amir, 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. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K), dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K) dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (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. Muzakkir Amir, Sp.JP (K), Kepala Departemen Dr. dr. Hakim Alkatiri Sp.JP (K) Sekretaris Departemen dr. Akhtar Fajar Muzakkir, 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. dr. Ali Aspar Mappahya Sp.PD, Sp.JP (K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Istri tercinta dr. Regina Septiani beserta buah hati terkasih Jasmine Nafisa Zaida yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
4. Kedua orang tua penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya angkatan Roeang Goenjing atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
6. Paramedis 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,

AULIA THUFAEL AL FARISI

## ABSTRAK

**AULIA THUFAEL AL FARISI. Hubungan Densitas Lemak Epikardial Dengan Profil C-Reactive Protein Pada Pasien Sindrom Koroner Akut Disertai Pneumonia Corona Virus Disease-19 Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.**  
(dibimbing oleh Peter Kabo, Muzakkir Amir, Abdul Hakim Alkatiri, Nikmatia Latief, Irawaty Djaharuddin, Andi Alfian Zainuddin)

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan penyebab kematian utama di dunia. Sistem kardiovaskuler tampaknya memiliki interaksi kompleks dengan coronavirus disease of 2019 (COVID-19). Laporan yang dipublikasikan merinci bukti cedera miokard pada 20-40% kasus rawat inap. Berdasarkan bukti yang berkembang, obesitas khususnya lemak visceral, memiliki peran yang tidak dapat disangkal dalam memengaruhi perjalanan COVID-19 dan meningkatkan risiko kematian. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional analitik dengan desain cross-sectional. Pengambilan data dilakukan dengan melihat data dari rekam medis pada saat pasien dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Data dianalisis dengan menggunakan uji statistik. Dari 63 subjek penelitian, 24 orang mengalami luaran klinis buruk dengan rata-rata usia 56,54 ( $\pm 9,8$ ) dengan mayoritas berjenis kelamin laki-laki 21 orang (87,5%) dengan rata-rata IMT 23,01 ( $\pm 1,5$ ) kg/m<sup>2</sup>, pasien COVID severe sebanyak 18 (75%). Pasien dengan COVID severe memiliki kadar EAT yang lebih tinggi dibandingkan dengan non-severe (EAT AVD -69,45 ( $\pm 13,2$ ) Vs -112,27 ( $\pm 22,6$ ),  $p=0,001$ ), (EAT AVS -66,86 ( $\pm 12,7$ ) Vs -135,85 ( $\pm 16,8$ ),  $p=0,05$ ), dan (EAT IV -72,41 ( $\pm 14,0$ ) Vs -101,68 ( $\pm 21,3$ )). Pasien dengan COVID severe memiliki nilai CRP yang lebih tinggi dibandingkan dengan non-severe (nilai CRP 170,28 ( $\pm 27,3$ ) Vs 67,27 ( $\pm 16,1$ )). Kurva scatter plot menunjukkan korelasi linier positif antara kadar EAT dengan nilai CRP baik pada sampel dengan severe COVID-19 maupun non-severe COVID-19. Berdasarkan hasil analisis data yang diperoleh dari penelitian ini, disimpulkan bahwa terdapat korelasi terhadap severitas COVID berdasarkan perubahan densitas EAT dan peningkatan nilai CRP pada pasien dengan SKA disertai Pneumonia COVID-19.

Kata kunci : lemak epikardial, sindroma koroner akut, COVID-19, severitas, c-reaktif protein

## ABSTRACT

**AULIA THUFAEL AL FARISI. Relationship Between Epicardial Adipose Tissue Density With C-Reactive Protein Profile In Acute Coronary Syndrome And Pneumonia Corona Virus Disease-19 Patients At Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital.** (supervised by Peter Kabo, Muzakkir Amir, Abdul Hakim Alkatiri, Nikmatia Latief, Irawaty Djaharuddin, Andi Alfian Zainuddin)

Acute Coronary Syndrome (ACS) is main cause of death in the world. Cardiovascular system appears to have a complex interaction with coronavirus disease of 2019 (COVID-19). Published reports detail evidence of myocardial injury in 20–40% of hospitalized cases. Based on evidence, obesity, especially visceral fat, has an undeniable role in influencing the course of COVID-19 and increasing risk of death. This research is a descriptive analytic observational study with a cross-sectional design. Data collection was carried out from medical records when patient was hospitalized at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Data were analyzed using statistical analytic tests. Out of 63 study subjects, 24 experienced poor clinical outcomes with an average age of 56.54 ( $\pm 9.8$ ) with majority being male, 21 patients (87.5%) with an average BMI of 23.01 ( $\pm 1.5$ ) kg/m<sup>2</sup>, 18 (75%) severe COVID patients. Patients with severe COVID had higher EAT levels compared to non-severe (EAT AVD -69.45 ( $\pm 13.2$ ) Vs -112.27 ( $\pm 22.6$ ),  $p=0.001$ ), (EAT AVS -66.86 ( $\pm 12.7$ ) Vs -135.85 ( $\pm 16.8$ ),  $p=0.05$ ), and (EAT IV -72.41 ( $\pm 14.0$ ) Vs -101.68 ( $\pm 21.3$ )). Patients with severe COVID have a higher CRP value compared to non-severe (CRP value 170.28 ( $\pm 27.3$ ) Vs 67.27 ( $\pm 16.1$ )). Scatter curve plot shows a positive linear correlation between EAT levels and CRP values in both samples with severe COVID-19 and non-severe COVID-19. Based on results of data analysis obtained from this study, it was concluded that there is a correlation to severity of COVID based on changes in EAT density and increased CRP values in patients with ACS with COVID-19 pneumonia.

**Keywords:** epicardial adipose tissue, acute coronary syndrome, COVID-19, severity, c-reactive protein

## DAFTAR ISI

|  |            |
|--|------------|
| HALAMAN SAMPUL.....                                      | i          |
| PERNYATAAN PENGAJUAN.....                                | ii         |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                                  | iii        |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....                           | iv         |
| PENETAPAN PANITIA PENGUJI .....                          | v          |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....                                 | vi         |
| ABSTRAK.....   | viii       |
| DAFTAR ISI.....  | x          |
| DAFTAR GAMBAR.....                                       | xii        |
| DAFTAR TABEL.....  | xiii       |
| DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG.....              | xiv        |
| <b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>                            | <b>1</b>   |
| 1.1. Latar Belakang .....                                | 1          |
| 1.2. Pertanyaan Penelitian.....                          | 4          |
| 1.3. Tujuan Penelitian.....                              | 4          |
| 1.3.1. Tujuan Umum .....                                 | 4          |
| 1.3.2. Tujuan Khusus .....                               | 4          |
| 1.4. Manfaat Penelitian.....                             | 5          |
| 1.4.1. Manfaat Teori.....                                | 5          |
| 1.4.2. Manfaat Implikasi Klinik.....                     | 5          |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>                      | <b>6</b>   |
| 2.1. Sindrom Koroner Akut .....                          | 6          |
| 2.2. Coronavirus Disease 2019 .....                      | 8          |
| 2.3. Hubungan Sindrom Koroner Akut dengan COVID-19 ..... | 14         |
| 2.4. Parameter Laboratorium pada COVID-19.....           | 21         |
| 2.5. C-Reaktif Protein sebagai Biomarker Inflamasi ..... | 22         |
| 2.6. Epicardial Adipose Tissue .....                     | 27         |
| <b>BAB III KERANGKA PENELITIAN .....</b>                 | <b>311</b> |
| 3.1. Kerangka Teori.....                                 | 311        |
| 3.2. Kerangka Konsep.....                                | 311        |
| 3.3. Hipotesis Penelitian .....                          | 322        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>                    | <b>333</b> |
| 4.1. Desain Penelitian.....                              | 333        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....                                     | 333        |
| 4.3. Populasi Penelitian .....   | 333        |
| 4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....                              | 333        |
| 4.5. Jumlah Sampel.....  | 333        |
| 4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....                                   | 344        |
| 4.6.1. Kriteria Inklusi .....  | 344        |
| 4.6.2. Kriteria Eksklusi.....  | 344        |
| 4.7. Cara Kerja .....  | 344        |
| 4.7.1. Subjek Penelitian .....   | 344        |
| 4.7.2. Prosedur Penelitian .....   | 344        |
| 4.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....                       | 355        |
| 4.9. Metode Analisis .....   | 388        |
| 4.10. Pertimbangan Etik .....  | 388        |
| 4.11. Kontrol Kualitas .....   | 388        |
| 4.12. Skema Alur Penelitian .....  | 399        |
| <b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>  | <b>400</b> |
| 5.1 Karakteristik Penelitian .....   | 400        |
| 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....                                   | 400        |
| 5.3 Analisis Bivariat Karakteristik dengan Luaran Klinis Buruk Pasien .... | 433        |
| 5.4 Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Severitas COVID-19 .....         | 444        |
| 5.5 Analisis Bivariat Nilai CRP dengan Severitas COVID-19 .....            | 455        |
| 5.6 Analisis Bivariat Densitas EAT dengan Nilai CRP.....                   | 46         |
| <b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>   | <b>511</b> |
| <b>BAB VII PENUTUP .....</b>   | <b>566</b> |
| 7.1 Kesimpulan.....  | 566        |
| 7.2 Saran.....   | 566        |
| 7.3 Keterbatasan Penelitian.....   | 566        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>   | <b>577</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>  | <b>64</b>  |

## DAFTAR GAMBAR

| Nomor urut   | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 1 Alur diagnostik SKA. ....   | 7       |
| Gambar 2. Skema Virus Corona .....   | 10      |
| Gambar 3. Peran penting ACE2 dalam regulasi invasi virus di sel yang mengekspresikan ACE .....                                     | 11      |
| Gambar 4. Skema Fungsional Sistem Renin-Angiotensin.....   | 12      |
| Gambar 5. Spektrum dari Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cardiovascular Syndrome (ACovCS).....                            | 15      |
| Gambar 6. Mekanisme Potensi Efek Akut Infeksi Virus pada Sistem Kardiovaskular.....  | 16      |
| Gambar 7. Mekanisme Potensial Cedera Miokard pada Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cardiovascular Syndrome.....           | 17      |
| Gambar 8. Keterlibatan Kardiovaskular dalam COVID-19, Manifestasi Kunci dan Mekanisme Hipotetis .....                              | 20      |
| Gambar 9. Cedera Jantung Berhubungan dengan SARS-CoV-2 dan Peran Lemak Epikardial .....  | 29      |
| Gambar 10. Kurva Analisis ROC Densitas Lemak Epikardial Sebagai Prediktor Severitas COVID-19 .....                                 | 455     |
| Gambar 11. Kurva Analisis ROC Nilai CRP Sebagai Prediktor Severitas COVID-19 .....   | 466     |
| Gambar 12. Scatter Plot Korelasi Antara Densitas Lemak Epikardial Rerata Kanan dan Nilai CRP .....                                 | 477     |
| Gambar 13. Scatter Plot Korelasi Antara Densitas Lemak Epikardial Rerata Kiri dan Nilai CRP .....                                  | 477     |
| Gambar 14. Scatter Plot Korelasi Antara Densitas Lemak Epikardial Interventrikuler dan Nilai CRP .....                             | 488     |
| Gambar 15. Kurva Analisis ROC Densitas Lemak Epikardial Sebagai Prediktor Peningkatan Nilai CRP yang Terkait dengan Severitas..... | 500     |

**DAFTAR TABEL**

| Nomor urut  | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 1. Spektrum dari Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) .....  | 15      |
| Tabel 2. Kelainan Biomarker pada Pasien COVID-19 dengan Penyakit Sistemik Berat dan Potensi Biomarker Baru.....     | 21      |
| Tabel 3. Perubahan Hematologi pada Pasien COVID-19.....   | 22      |
| Tabel 4. Karakteristik Sampel .....   | 400     |
| Tabel 5. Profil Klinis Subjek Penelitian.....   | 411     |
| Tabel 6. Uji Normalitas Variabel Numerik .....  | 422     |
| Tabel 7. Analisis Bivariat Densitas Lemak Epikardial dengan Severitas COVID-19 .....                                | 444     |
| Tabel 8. Area Under Curve Densitas Lemak Epikardial Terhadap Severitas COVID Pasien Infark Miokard Akut.....        | 444     |
| Tabel 9. Analisis Bivariat Nilai CRP dengan Severitas COVID-19.....   | 455     |
| Tabel 10. Area Under Curve Nilai CRP Terhadap Severitas COVID Pasien Infark Miokard Akut.....                       | 466     |
| Tabel 11. Analisis Bivariat Densitas Lemak Epikardial dengan Nilai CRP .....  | 488     |
| Tabel 12. Analisis Bivariat Densitas Lemak Epikardial dengan Nilai CRP.....   | 499     |
| Tabel 13. Area Under Curve Densitas Lemak Epikardial Terhadap Peningkatan Nilai CRP Pasien Infark Miokard Akut..... | 499     |

## DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG

| Istilah/Lambang/Singkatan | Arti dan penjelasan                       |
|---------------------------|---|
| ACE2                      | Angiotensin-converting enzyme 2           |
| ACEIs                     | Angiotensin-converting enzyme inhibitors  |
| ACoVCS                    | Acute coronavirus cardiovascular syndrome |
| AHA                       | American Heart Association                |
| ALT                       | Alanine aminotransferase                  |
| Ang                       | Angiotensin                               |
| APTS                      | Angina pectoris tidak stabil              |
| ARBs                      | Angiotensin receptor blockers             |
| ARDS                      | Acute Respiratory Distress Syndrome       |
| AST                       | Aspartate aminotransferase                |
| AT1R                      | Angiotensin 1 receptor                    |
| AV                        | Atrioventrikular                          |
| AVD                       | Rerata Atrioventricular Dextra            |
| AVS                       | Rerata Atrioventricular Sinistra          |
| BMI                       | Body Mass Index                           |
| BNP                       | Brain natriuretic peptide                 |
| CAD                       | Coronary artery disease                   |
| CI                        | Confidence interval                       |
| CK                        | Creatine kinase                           |
| COVID-19                  | Coronavirus disease of 2019               |
| CRP                       | C-reactive protein                        |
| CT                        | Computed tomography                       |
| CVD                       | Cardiovaskuler disease                    |
| EAT                       | Epicardial Adipose Tissue                 |

|          |   |
|----------|---|
| ECG      | Electrocardiogram                                   |
| ECMO     | Extracorporeal membrane oxygenation                 |
| ESR      | Erythrocyte sedimentation rate                      |
| G-CSF    | Granulocyte colony stimulating factor               |
| Hcy      | Homocysteine  |
| HE       | Hemagglutinin-esterase                              |
| HU       | Hounsfield Unit                                     |
| IL       | Interleukin   |
| IMA      | Infrak miokard akut                                 |
| IMT      | Indeks Massa Tubuh                                  |
| IP       | Interferon inducible protein                        |
| IV       | Rerata Interventricular                             |
| LAD      | Left anterior descending                            |
| LDH      | Lactate dehydrogenase                               |
| MACE     | Major adverse cardiac event                         |
| Mas-R    | Mas receptor  |
| MCP      | Monocyte chemoattractant protein                    |
| MIP      | Makrofag inflamasi protein                          |
| MLR      | Monocyte-lymphocyte ratio.                          |
| MOF      | Multi organ failure                                 |
| MVD      | Microvascular Damage                                |
| NEP      | Endopeptidases                                      |
| NK       | Natural killer                                      |
| NLR      | Neutrophil-Lymphocyte Ratio                         |
| NSTE-ACS | Non-ST-segment elevation acute coronary<br>syndrome |
| NSTEMI   | Non-ST elevation myocardial infarction              |

|            |   |
|------------|---|
| PARP       | Poly (ADP-ribose) polimerase                    |
| PCT        | Procalcitonin                                   |
| PT         | Prothrombin time                                |
| RAAS       | Renin–Angiotensin–Aldosterone System            |
| RNA        | Ribonukleat acid                                |
| RT-PCR     | Real Time Polymerase Chain Reaction             |
| SARS-CoV   | Severe acute respiratory syndrome coronavirus   |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 |
| SKA        | Sindrom koroner akut                            |
| STMEI      | ST elevation myocardial infarction              |
| SPSS       | Statistical Package for the Special Sciences    |
| TMPRSS2    | Transmembrane serine protease 2                 |
| TNF        | Tumor necrosis factor                           |
| TTGO       | Tes Toleransi Glukosa Oral                      |
| WBC        | White blood cell                                |
| WHO        | World Health Organization                       |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular sampai saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan global (Rilantono dan Rahajoe, 2014). Data yang diperoleh dari WHO atau *World Health Organization* (2017) menyebutkan angka kematian oleh karena penyakit kardiovaskular (*Cardiovascular Disease/CVD*) sebesar 17,7 juta orang setiap tahunnya dan 31% merupakan penyebab dari seluruh kematian global. Angka kematian akibat penyakit kardiovaskular diprediksi akan terus meningkat dari tahun ke tahun dan diperkirakan pada tahun 2030 akan mencapai 23,3 juta kematian. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2014), 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.

Sindrom koroner akut atau SKA adalah suatu terminologi yang menggambarkan spektrum klinis atau kumpulan gambaran penyakit yang meliputi angina pektoris tidak stabil atau APTS (*unstable angina/UA*), infark miokard non-Q atau infark miokard tanpa elevasi segmen ST (*Non-ST elevation myocardial infarction/NSTEMI*), dan infark miokard gelombang Q atau infark miokard dengan elevasi segmen ST (*ST elevation myocardial infarction/STEMI*). SKA merupakan penyakit kardiovaskular yang menjadi penyebab kematian utama di dunia (Montalescot, 2007). Menurut WHO 80% kematian global akibat penyakit kardiovaskular terjadi pada masyarakat miskin dan menengah . Prevalensi SKA berdasarkan diagnosis dokter menurut data Riskesdas tahun 2013 adalah sebesar 0,5% atau sekitar 883.447 pasien, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter atau gejala adalah sebesar 1,5% atau mencapai 2.650.340 pasien (Mihardja *et al.*, 2013).

Di Wuhan, Cina pada Desember 2019, diidentifikasi *coronavirus* baru yang akhirnya dinamai *coronavirus disease of 2019* (COVID-19) oleh WHO pada 11 Februari 2020 (Ornelas-Ricardo and Jaloma-Cruz, 2020; Yamada *et al.*, 2020). *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada 11 Maret 2020, dan kasus penyakitnya terus meningkat secara

global dan menyebar ke 219 negara di dunia (Christensen *et al.*, 2020; Kosmeri *et al.*, 2020). Dalam beberapa kasus, COVID-19 menyebabkan pneumonia berat yang dapat berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau *multiple organ failure* (MOF) (Yamada *et al.*, 2020). Hingga 7 Mei 2021 telah dilaporkan 156.077.747 kasus dan 3.256.034 kematian di seluruh dunia.

Secara umum manifestasi yang terjadi menyerang sistem pernapasan, COVID-19 juga dilaporkan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Penyebab utama kematian pada infeksi COVID-19 adalah gagal napas tetapi manifestasi jantung dapat berkontribusi pada kematian secara keseluruhan dan bahkan menjadi penyebab utama kematian pada pasien. Kondisi kardiovaskular yang terjadi bersamaan muncul pada 8-25% dari keseluruhan populasi yang terinfeksi COVID-19 dan pada proporsi yang lebih tinggi pada mereka yang meninggal (Dhakal *et al.*, 2020). Sistem kardiovaskuler tampaknya memiliki interaksi kompleks dengan COVID-19. Laporan yang dipublikasikan merinci bukti cedera miokard pada 20-40% kasus rawat inap (Guzik *et al.*, 2020). Komplikasi yang terjadi bisa terkait dengan peningkatan *Major adverse cardiac event* (MACE). *American Heart Association* (AHA) memperkenalkan komplikasi kardiovaskular spesifik pada COVID-19 sebagai *acute coronavirus cardiovascular syndrome* (ACoVCS). Sindrom koroner akut, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, *acute myocardial injury* tanpa obstruksi koroner, efusi perikardium serta koagulopati dengan komplikasi tromboemboli pada pasien dengan COVID-19. Komplikasi jantung ini dapat terjadi secara tiba-tiba kapan saja selama rawat inap dan semakin sering digambarkan sebagai komplikasi lanjut yang dapat terjadi setelah perbaikan status pernapasan pasien (Hendren *et al.*, 2020). Disfungsi miokard dapat bersifat tidak langsung, disebabkan oleh berkurangnya suplai oksigen, gagal paru parah, dan badai sitokin setelah infeksi SARS-CoV-2. Namun, ada juga kemungkinan hal tersebut disebabkan oleh penurunan aktivitas ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) di jantung, seperti halnya SARS (Guo *et al.*, 2020).

Pasien yang terinfeksi banyak yang tidak mengalami tanda atau gejala, atau hanya gejala ringan. Namun, sebagian pasien mengalami gejala berat, yang seringkali berakibat fatal. COVID-19 yang berat dapat dilihat sebagai penyakit multiorgan, dimana patofisiologi didorong oleh gangguan banyak jalur fisiologis, termasuk hemostasis dan fibrinolisis. Beberapa tes laboratorium telah terbukti tidak normal pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dan beberapa studi

menunjukkan tes laboratorium tertentu dapat memprediksi hasil yang lebih parah (Christensen *et al.*, 2020).

Oleh karena itu, identifikasi dini dan pengobatan pasien COVID-19 yang tepat waktu dengan peningkatan risiko penyakit berat sangat penting untuk mencegah hasil klinis yang tidak menguntungkan dan beban pada sistem perawatan kesehatan (Christensen *et al.*, 2020). Selain itu, karena belum ditemukannya obat untuk COVID-19 menyebabkan identifikasi faktor prognostik yang buruk sangat membantu untuk stratifikasi risiko (Yamada *et al.*, 2020).

Peran penting dari nilai laboratorium abnormal pada pasien dengan COVID-19 menjadi parameter laboratorium tertentu dapat membantu dalam stratifikasi dan prognostikasi risiko sebelumnya dari pasien, yang pada akhirnya mengarah pada intervensi lebih awal dan hasil yang idealnya lebih baik (Christensen *et al.*, 2020). Pada pasien dengan COVID-19, demam, leukositosis, dan peningkatan CRP dikaitkan dengan hasil yang parah. Leukositosis dan CRP pada saat kedatangan dapat memprediksi hasil yang buruk. Seperti yang dilaporkan, peningkatan penanda inflamasi dikaitkan dengan penyakit yang berat. Demam, leukositosis, dan peningkatan CRP dikaitkan dengan infeksi COVID-19 yang berat. Selain itu, leukositosis dan CRP pada saat kedatangan dapat menjadi penanda biologis untuk memprediksi COVID-19 yang berat (Yamada *et al.*, 2020).

Berdasarkan bukti yang berkembang, obesitas khususnya lemak viseral, memiliki peran yang tidak dapat disangkal dalam memengaruhi perjalanan COVID-19 dan meningkatkan risiko kematian (Rychter *et al.*, 2020). Obesitas dikaitkan dengan keadaan peradangan kronis yang, tidak hanya menyebabkan gangguan metabolisme, tetapi juga mengubah respons imun adaptif dan bawaan (Hemalatha Rajkumar, 2013). Dalam sebuah penelitian baru-baru ini, Ryan dan rekannya mengusulkan bahwa jaringan adiposa epikardial (*epicardial adipose tissue/EAT*) yang bervolume dan hipervaskularisasi pada pasien obesitas berfungsi sebagai reservoir COVID-19, memfasilitasi penyebaran virus dan meningkatkan respons kekebalan. Mereka menyatakan bahwa aktivasi selanjutnya dari kaskade sitokin dan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 dapat bertanggung jawab atas hasil penyakit yang tidak menguntungkan pada pasien dengan obesitas (Ryan and Caplice, 2020). Dengan demikian, kemungkinan terapi yang menargetkan jaringan adiposa dapat membantu mengurangi beban COVID-19.

Mempertimbangkan temuan ini, penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan perubahan densitas EAT dengan profil CRP pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19. Selain itu, berhipotesis bahwa perubahan densitas EAT mungkin berkorelasi dengan peningkatan biomarker inflamasi seperti C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19. Diharapkan bahwa temuan penelitian ini akan memberikan wawasan tentang identifikasi penanda prognostik dan pengembangan strategi terapeutik yang rasional.

## **1.2. Pertanyaan Penelitian**

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

1. Apakah terdapat hubungan antara perubahan densitas lemak epikardial dengan peningkatan profil C-Reactive Protein pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19?

Berdasarkan pertanyaan penelitian, berikut ini beberapa sub pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana gambaran Densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19?
2. Bagaimana gambaran profil C-Reactive Protein pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19?
3. Bagaimana hubungan perubahan Densitas Lemak Epikardial dengan profil C-Reactive Protein pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

1. Mengetahui hubungan Densitas Lemak Epikardial dengan profil C-Reactive Protein 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 Pneumonia COVID-19

2. Mengetahui gambaran profil C-Reactive Protein pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19
3. Mengetahui hubungan Densitas Lemak Epikardial dengan Profil C-Reactive Protein pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teori**

Penelitian ini bermanfaat mengetahui informasi hubungan Densitas Lemak Epikardial dengan Profil C-Reactive Protein pada pasien Sindrom Koroner Akut disertai Pneumonia COVID-19

##### **1.4.2. Manfaat Implikasi Klinik**

Penelitian ini sangat bermanfaat bagi para dokter umum dan khususnya bagi dokter spesialis jantung untuk mengetahui apakah perubahan densitas lemak epikardial berkorelasi dengan peningkatan profil C-Reactive Protein (CRP). Pemeriksaan CRP ini diperiksakan rutin pada pemeriksaan darah pada pasien-pasien dengan COVID-19, sehingga data lebih mudah diambil, praktis dan tidak memerlukan biaya tambahan untuk pemeriksaannya. Sehingga dapat digunakan sebagai indikator diagnostik dan prognostik pada pasien tersebut.

## BAB II

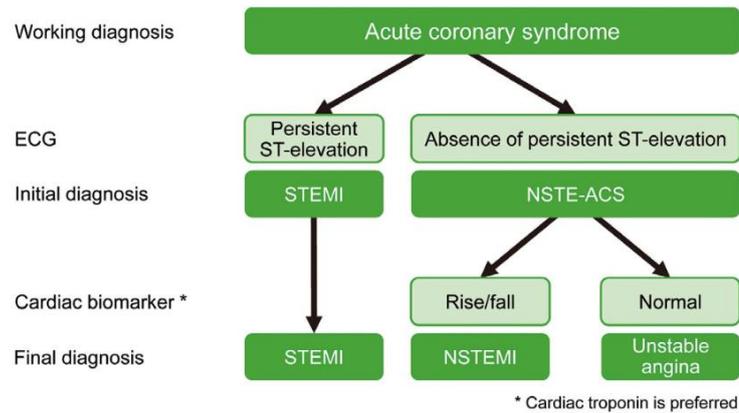
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Sindrom Koroner Akut

Sindrom Koroner Akut (SKA) adalah spektrum klinis penyakit jantung iskemik tidak stabil, di mana iskemia/nekrosis miokard disebabkan oleh penyempitan/obstruksi arteri koroner yang cepat sebagai akibat dari gangguan plak ateromatosa dan trombogenesis. Pada aterosklerosis stadium awal, terjadi penebalan intima, karena untuk infiltrasi dan akumulasi makrofag dan lipid. Selama pembentukan plak aterosklerotik, dinding pembuluh darah dapat melebar dan mempertahankan lumen pembuluh darah (renovasi positif). Saat plak berkembang, lumen menjadi menyempit dan dapat berkembang menjadi angina. Peradangan memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan aterosklerosis. Pada beberapa lesi, akumulasi komponen lipid dapat mengembangkan inti nekrotik yang kaya akan sel inflamasi dan kristal kolesterol. Fibroatheroma memiliki inti nekrotik dan, jika tutup fibrosa menjadi tipis, cenderung pecah (plak rentan). Secara umum diyakini bahwa pecahnya plak yang rentan diikuti oleh trombogenesis adalah penyebab utama SKA. Di sisi lain, studi patologis telah mengungkapkan bahwa beberapa pasien mengalami trombus intra-koroner tanpa ruptur plak. Diketahui bahwa erosi adalah salah satu mekanisme yang menyebabkan trombus tanpa pecah, dan, meskipun tidak terlalu sering, nodul yang mengalami kalsifikasi adalah yang lain. SKA dapat berkembang dari lesi stenotik yang kurang parah yang tidak menyebabkan upaya angina. Perlu ditekankan bahwa angina pektoris tidak stabil (APTS), infark miokard akut (IMA) dan kematian jantung mendadak yang disebabkan oleh iskemia miokard adalah kejadian jantung yang disebabkan oleh trombogenesis yang berbeda dari perkembangan plak pada upaya angina, dan dijelaskan bersama sebagai SKA (Kimura *et al.*, 2019).

IMA dibagi lagi menjadi STEMI dan non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), karena perbedaan stratifikasi awal diagnosis dan pengobatan (Gambar 1.). APTS dan IMA secara klinis dibedakan dengan peningkatan biomarker jantung. Namun, seringkali sulit untuk membedakan antara APTS dan NSTEMI pada saat presentasi. Selama evaluasi awal, mereka

dikelola bersama sebagai NSTEMI-SKA. STEMI adalah SKA dengan elevasi segmen ST persisten atau left bundle-branch block baru (Kimura *et al.*, 2019).



**Gambar 1.** Alur diagnostik SKA

ECG, *electrocardiogram*; NSTEME-ACS, *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*; NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*; STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction* (Kimura *et al.*, 2019).

Sebagian besar pasien SKA menggambarkan ketidaknyamanan dada yang dalam, tidak terlokalisir dengan baik, dan berpotensi menjalar ke lengan kiri, rahang, atau leher. Ketidaknyamanan biasanya berkepanjangan (> 20 menit) dan mungkin tidak berkurang dengan istirahat dan/atau nitrogliserin. Untuk pasien dengan episode angina stabil sebelumnya, ketidaknyamanan yang terkait dengan SKA biasanya lebih parah, meskipun hal ini tidak selalu merupakan penanda SKA yang andal. Pasien mungkin datang dengan gejala selain ketidaknyamanan dada; gejala "*angina equivalent*" termasuk dispnea (paling umum), mual dan muntah, diaforesis, dan kelelahan yang tidak dapat dijelaskan. Meskipun sebagian besar pasien dengan SKA mungkin memiliki pemeriksaan fisik yang biasa-biasa saja, temuan seperti diaphoresis, kulit dingin dan lembap, adanya S3 atau S4, murmur sistolik apikal (karena regurgitasi mitral yang disebabkan oleh disfungsi otot papiler), dan radang paru akibat edema paru menunjukkan iskemia yang mendalam dan syok kardiogenik yang akan datang. Pasien seperti itu mungkin tampak stabil, tetapi dapat memburuk dengan cepat dan oleh karena itu harus diprioritaskan ke unit perawatan intensif jantung dan/atau, angiografi koroner dini (Makki, Brennan and Girotra, 2015).

Kematian pada pasien dengan ACS umumnya akibat kegagalan sirkulasi karena disfungsi ventrikel kiri yang parah, atau sebagai akibat dari komplikasi.

Kebanyakan komplikasi bermanifestasi sebagai gangguan hemodinamik. Gangguan hemodinamik yang umum termasuk syok kardiogenik, hipovolemia akibat perdarahan sekunder, dan aritmia (Makki, Brennan and Girotra, 2015).

Syok kardiogenik adalah salah satu komplikasi yang ditakuti dari SKA dan dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi (> 50%). Insiden syok kardiogenik pada pasien dengan SKA berkisar dari 5% hingga 10%. Kerusakan miokard ekstensif yang menyebabkan disfungsi ventrikel kiri parah adalah penyebab paling umum dari syok kardiogenik. Perdarahan merupakan komplikasi umum pada pasien dengan ACS akibat pengobatan dengan antiplatelet dan antitrombotik. Perdarahan harus dipertimbangkan pada pasien yang mengalami hipotensi. Pasien dengan SKA berisiko terhadap berbagai aritmia bradikardi dan takikardi. Aritmia paling umum adalah blok atrioventrikular (AV) dan aritmia ventrikel. Mekanisme blok AV pada pasien dengan SKA termasuk iskemia atau infark jaringan konduksi, atau peningkatan aktivitas parasimpatis. Blok AV tingkat pertama dan kedua (Mobitz tipe I) biasanya disebabkan oleh iskemia AV node yang sering terlihat pada pasien dengan keterlibatan arteri koroner kanan. Di sisi lain, iskemia pada sistem His-Purkinje (terkait dengan infark anterior yang luas) dapat dikaitkan dengan blokade Mobitz tipe II derajat dua dan/atau blok jantung lengkap. Sementara kompleks ventrikel prematur atau takikardia ventrikel jangka pendek sering terjadi pada pasien dengan SKA (Makki, Brennan and Girotra, 2015).

## **2.2. Coronavirus Disease 2019**

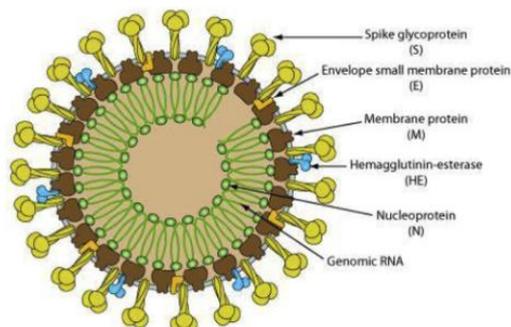
*Coronavirus disease 2019* (COVID-19), yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (Kosmeri *et al.*, 2020). Coronavirus adalah subfamili dari virus RNA *positive single stranded* yang termasuk dalam famili *Coronaviridae*. Virus corona umumnya menyebabkan penyakit pernapasan ringan, tetapi dua virus corona yang sangat patogen telah menyebabkan epidemi di seluruh dunia dan jumlah kematian yang cukup besar: pada tahun 2003, *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) dan pada tahun 2012, *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-COV) (Ornelas-Ricardo and Jaloma-Cruz, 2020).

Cedera miokard adalah salah satu komplikasi COVID-19, kemungkinan karena kerusakan langsung pada kardiomyosit, peradangan sistemik, fibrosis interstitial miokard, respons imun yang dimediasi interferon, respons sitokin yang

berlebihan oleh sel T *helper* Tipe 1 dan Tipe 2, sebagai tambahan untuk destabilisasi plak koroner dan hipoksia (Das, 2020). Kondisi kardiovaskular yang terjadi bersamaan muncul pada 8-25% dari keseluruhan populasi yang terinfeksi COVID-19 dan pada proporsi yang lebih tinggi pada mereka yang meninggal (Dhakal *et al.*, 2020). Sistem kardiovaskuler tampaknya memiliki interaksi kompleks dengan COVID-19. Laporan yang dipublikasikan merinci bukti cedera miokard pada 20-40% kasus rawat inap (Guzik *et al.*, 2020). Sindrom koroner akut, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, *acute myocardial injury* tanpa obstruksi koroner, efusi pericardium serta koagulopati dengan komplikasi tromboemboli pada pasien dengan COVID-19 (Hendren *et al.*, 2020). Pasien dengan penyakit kardiovaskuler terdiri 4,2% dari kasus yang dikonfirmasi COVID-19 namun merupakan 22,7% dari semua kasus fatal, dengan tingkat kematian kasus 10,5% (Madjid *et al.*, 2020).

COVID-19 adalah partikel bersampul bulat atau pleomorfik yang mengandung RNA untai tunggal (sense positif) yang terkait dengan nukleoprotein dalam kapsid yang terdiri dari protein matriks. Amplop tersebut mengandung proyeksi glikoprotein berbentuk tongkat. Beberapa virus corona juga mengandung protein *hemagglutinin-esterase* (HE) (Gambar 2.). Coronavirus memiliki genom terbesar (26.4e31.7 kb) diantara semua virus RNA yang diketahui, dengan kandungan GpC bervariasi dari 32% hingga 43%. Genom virus mengandung ciri-ciri khas, termasuk fragmen terminal-N yang unik di dalam protein lonjakan. Gen untuk protein struktural utama di semua coronavirus terjadi di 5' order S, E, M, dan N. SARS-CoV tipikal mengandung setidaknya enam ORFs dalam genomnya. Semua protein struktural dan aksesori ditranslasikan dari sgRNA CoV. Empat protein struktural utama mengandung protein spike (S), membran (M), envelope (E), dan nukleokapsid (N) yang dikodekan oleh ORFs pada sepertiga dari genom. Protein dewasa ini bertanggung jawab atas beberapa fungsi penting dalam pemeliharaan genom dan replikasi virus. Ada tiga atau empat protein virus dalam membran virus corona. Protein struktural yang paling melimpah adalah membran (M) glikoprotein. Lonjakan protein (S) sebagai tipe I membran glikoprotein merupakan peplomer. Faktanya, penginduksi utama antibodi penetralisir adalah protein S. Diantara protein amplop dengan ada interaksi molekuler yang mungkin menentukan pembentukan dan komposisi membran virus corona. M memainkan peran dominan dalam pembentukan partikel virus intraseluler tanpa memerlukan

S. Adanya tunica mycin menyebabkan coronavirus tumbuh dan menghasilkan spikeless, virus noninfectious yang mengandung M tetapi tanpa S (Mousavizadeh and Ghasemi, 2020).



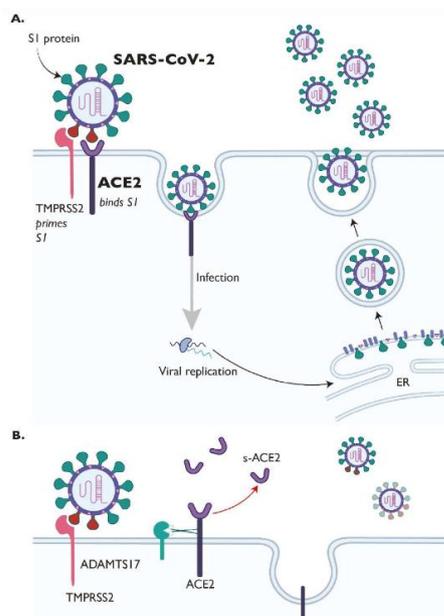
**Gambar 2.** Skema Virus Corona

Dari Biowiki (<http://ruleofsix.fieldofscience.com/2012/09/a-new-coronavirus-should-you-care.html>) (Mousavizadeh and Ghasemi, 2020).

SARS-CoV-2 terutama menargetkan paru-paru, pembuluh darah, dan sistem kekebalan. Langkah awal dari multiplikasi virus adalah pengikatan ke permukaan sel pernapasan yang dimediasi oleh protein virus spike (S). Telah berspekulasi bahwa SARS-CoV-2 kemungkinan menggunakan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Afinitas SARS-CoV-2 untuk ACE2 adalah 10-20 lebih tinggi dibandingkan dengan SARS-CoV (Das, 2020).

SARS-CoV-2 (COVID-19) berikatan dengan ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) dengan Spike-nya dan memungkinkan COVID-19 memasuki dan menginfeksi sel. Agar virus dapat masuk sepenuhnya ke dalam sel setelah proses awal ini, spike protein harus dipancing oleh enzim yang disebut protease. Mirip dengan SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) menggunakan protease yang dikenal sebagai TMPRSS2 (*transmembrane serine protease 2*) untuk menyelesaikannya proses ini. Untuk menempelkan reseptor virus (spike protein) ke ligan selulernya (ACE2), diperlukan aktivasi oleh TMPRSS2 sebagai protease (Gambar 3.). Setelah virus memasuki sel inang dan melepaskan mantel, genom ditranskrip dan kemudian diterjemahkan. Replikasi dan transkripsi genom Corona terjadi pada membran sitoplasma dan melibatkan proses terkoordinasi dari sintesis RNA kontinu dan terputus yang dimediasi oleh replikasi virus, kompleks protein besar yang disandikan oleh gen replikasi 20 kb. Kompleks replika ini diyakini terdiri dari hingga 16 sub-unit virus dan sejumlah protein seluler. Selain RNA polimerase yang bergantung pada RNA, RNA helikase, dan aktivitas

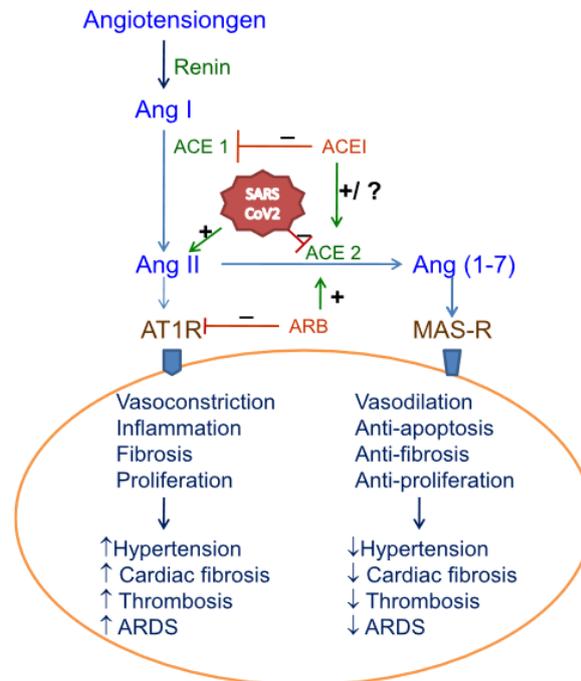
protease, yang umum untuk virus RNA, replikasi virus korona baru-baru ini diperkirakan menggunakan berbagai enzim pemrosesan RNA yang tidak (atau sangat jarang) ditemukan pada virus RNA lain. Protein berkumpul di membran sel dan RNA genom dimasukkan sebagai bentuk partikel matang dengan tunas dari membran sel internal (European Society of cardiology, 2020; Mousavizadeh and Ghasemi, 2020).



**Gambar 3.** Peran penting ACE2 dalam regulasi invasi virus di sel yang mengekspresikan ACE (Dibuat menggunakan BioRender Academic) (Mousavizadeh and Ghasemi, 2020).

ACE2 diekspresikan di paru-paru, sistem kardiovaskular, usus, ginjal, sistem saraf pusat dan jaringan adiposa. ACE2 adalah peptida kunci dari *renin-angiotensin system* (RAS) atau *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS). Angiotensin II (Ang II) adalah efektor utama dari RAAS yang meningkatkan hipertensi sebagian dengan menurunkan sensitivitas baroreseptor untuk mempertahankan detak jantung, dan peningkatan vasokonstriksi, retensi natrium, stres oksidatif, inflamasi dan fibrosis. Bukti dari berbagai studi mendukung fungsi penting ACE2 untuk secara efisien mendegradasi Ang II menjadi Ang- (1-7), yang berlawanan dengan efek Ang II (Gbr. 3). Ang- (1-7) mengurangi tekanan darah melalui vasodilatasi, mempromosikan ekskresi natrium dan air oleh ginjal, dan juga mengurangi peradangan melalui produksi oksidasi nitrat (Gbr.3). Sebaliknya, ACE mengubah Ang I menjadi Ang II, yang bekerja pada reseptor angiotensin tipe 1 (AT1R) dan meningkatkan tekanan darah dengan menginduksi vaskular, meningkatkan reabsorpsi natrium dan air oleh ginjal, dan menghasilkan

stres oksidatif untuk meningkatkan inflamasi dan fibrosis (Gambar. 4.) (Das, 2020).



**Gambar 4.** Skema Fungsional Sistem Renin-Angiotensin

Protease renin mengubah prekursor angiotensinogen menjadi Ang I dan selanjutnya diubah menjadi AngII oleh dipeptidylcarboxy-peptidase ACE. AngII berikatan dengan AT1R untuk menstimulasi inflamasi, fibrosis, stres oksidatif dan peningkatan tekanan darah. Ang II diubah menjadi Ang- (1-7) melalui NEP dan monocarboxypeptidase ACE2. Ang- (1-7) mengikat Mas-R untuk melakukan tindakan anti-inflamasi dan anti-fibrotik, merangsang pelepasan oksida nitrat dan mengurangi tekanan darah. SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE2 untuk merangsang internalisasi virus dan peptidase yang menyebabkan efek merusak. ACEIs/ARBs mengatur jalur metabolisme (Das, 2020).

Masuknya virus ke dalam sel lebih lanjut memfasilitasi multiplikasi virus dan transmisi sel ke sel, dan dipikirkan untuk menekan ekspresi ACE2. Supresi ACE2 ini menyebabkan penurunan level jaringan dan mengurangi pembentukan Ang- (1-7), dan seiring dengan itu meningkatkan level Ang II. ACE selanjutnya mengubah Ang- (1-7) menjadi peptida biologis yang kurang biologis. Proses ini dapat mendorong respons inflamasi yang dimediasi Ang II-AT1R di paru-paru

dan secara prospektif merangsang cedera parenkim. Patogenesis melibatkan dua proses yang saling berhubungan: peradangan paru dan defisiensi imun, keduanya terkait dengan respons imunologis yang tidak tepat dan berlebihan-produksi sitokin proinflamasi. Selain itu, keseimbangan redoks yang diubah dalam sel yang terinfeksi melalui perubahan biosintesis NAD<sup>+</sup>, poly (ADP-ribose) polimerase (PARP) bersama dengan mengubah fungsi proteasa dan mitokondria semakin memperburuk peradangan dan peroksidasi lipid yang mengakibatkan kerusakan sel. Selain itu, aktivasi apoptosis yang diinduksi SARS-CoV-2 dan jalur pensinyalan p53 pada limfosit menyebabkan limfopenia pada pasien tersebut. SARS-CoV-2 menunjukkan perilaku neurotropik dan juga dapat menyebabkan penyakit neurologis. Dilaporkan bahwa CoV sering ditemukan di otak atau cairan serebrospinal. Ciri lain dari COVID-19 yang parah adalah koagulopati, yang ditentukan oleh peningkatan plasmin (ogen) pada pasien tersebut. Plasmin dan protease lainnya, dapat membelah situs furin di protein S SARS-CoV-2 secara ekstraseluler, yang meningkatkan infektivitas dan virulensinya, dan terkait dengan hiperfibrinolisis (Das, 2020).

Fase inkubasi COVID-19 adalah 3–7 hari secara global. Sekitar 80% kasus infeksi tetap ringan atau asimtomatik, 15% parah dan 5% kasus infeksi berubah menjadi kritis, yang membutuhkan ventilasi. Tiga penyebab utama infeksi termasuk penyakit ringan dengan gejala pernapasan atas, pneumonia tidak berat, dan pneumonia berat yang dipersulit oleh *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kegagalan multi organ. Demam dan batuk adalah gejala yang paling umum, sedangkan dispnea, kelelahan, sesak napas dan ketidaknyamanan dada diamati pada kasus sedang sampai berat. Gangguan penciuman dan rasa juga dilaporkan pada pasien COVID-19, yang mungkin tidak memiliki indikasi hidung. Pasien dapat menderita lebih lanjut dari ekstrapneumonia paru, termasuk yang memengaruhi hati dan saluran pencernaan, dengan indikasi seperti diare, muntah dan sakit perut (Das, 2020).

Gambaran klinis COVID-19 terdokumentasi dengan baik, dan paling umum termasuk demam, dispnea, anosmia, dan perubahan rasa, bersama dengan mialgia, kelelahan, dan batuk nonproduktif. Tanda / gejala tambahan, seperti anoreksia, pedal akro-iskemia ("*COVID-toes*"), diare, dan sakit tenggorokan, juga telah dilaporkan. Bukti epidemiologi saat ini menunjukkan bahwa hingga 80% pasien yang terinfeksi SARSCoV-2 mungkin asimtomatik atau hanya bergejala ringan (yaitu, hanya menunjukkan gejala pernapasan ringan, seperti pada infeksi

virus corona khas lainnya), sementara 5-15% pasien berisiko mengembangkan bentuk penyakit yang parah atau bahkan kritis, masing-masing, berkembang menjadi ARDS, peradangan sistemik, dan trombosis yang meluas, terutama di paru-paru (Christensen *et al.*, 2020).

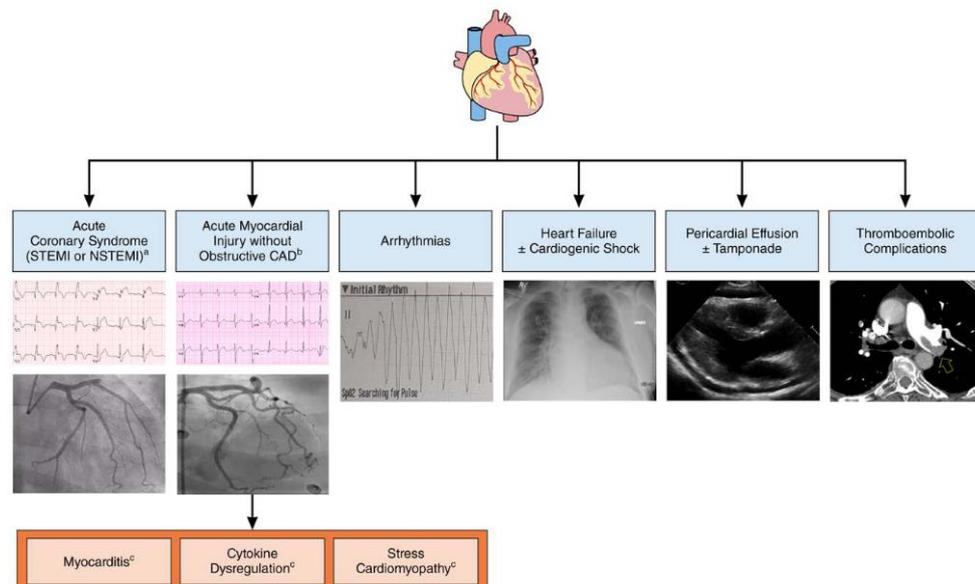
COVID-19 rata-rata memiliki masa inkubasi sekitar 5,2 hari dengan masa inkubasi terpanjang selama 14 hari (Li *et al.*, 2020, Sugihantono *et al.*, 2020). Manifestasi klinis SARS-CoV-2 yang paling sering yaitu demam, batuk kering, nyeri dada, nyeri otot ataupun lemah badan. Sekitar 75% mengalami pneumonia bilateral (Chen *et al.*, 2020).

### **2.3. Hubungan Sindrom Koroner Akut dengan COVID-19**

Selain komplikasi sistemik dan pernapasan, COVID-19 dapat bermanifestasi dengan sindrom kardiovaskular akut (ACovCS; Tabel 1. dan Gambar 5.). Sindrom mirip miokarditis yang menonjol yang melibatkan cedera miokard akut yang sering dikaitkan dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri tanpa adanya penyakit arteri koroner obstruktif. Sindrom ini dapat dipersulit oleh aritmia jantung atau gagal jantung klinis dengan atau tanpa terkait ketidakstabilan hemodinamik, termasuk syok. Komplikasi jantung ini dapat terjadi secara tiba-tiba di mana saja selama rawat inap dan semakin sering digambarkan sebagai komplikasi lanjut yang dapat terjadi setelah perbaikan dalam status pernapasan pasien. ACovCS dapat disebabkan oleh sindrom koroner akut, iskemia permintaan, cedera iskemik mikrovaskuler, cedera terkait dengan disregulasi sitokin, atau miokarditis (Hendren *et al.*, 2020).

**Tabel 1.** Spektrum dari Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Hendren et al., 2020).

| Clinical Presentation                            | Key Manifestations  |
|--|---|
| Acute coronary syndrome (STEMI or NSTEMI)*       | Chest pain, elevated troponin, wall motion abnormalities, and/or ST-segment depression or elevation±T-wave abnormalities  |
| Acute myocardial injury without obstructive CAD† | Elevated troponin±additional symptoms   |
| Arrhythmias                                      | Atrial arrhythmias, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, or complete heart block‡                           |
| Heart failure± cardiogenic shock                 | De novo systolic dysfunction  |
|  | Myocarditis or myopericarditis  |
|  | Cytokine-mediated cardiomyopathy  |
|  | Stress-induced cardiomyopathy   |
|  | Mediated through other risk factors (eg, atrial arrhythmias)  |
|  | Acute or chronic decompensated systolic dysfunction ±elevated troponin  |
|  | Recurrent systolic dysfunction after LVEF recovery  |
| Heart failure with preserved LVEF§               |   |
| Pericardial effusion                             | ±Tamponade  |
| Thromboembolic complications                     | Arterial thromboembolism, deep vein thrombosis, intracardiac thrombus, microvascular thrombi,¶ pulmonary embolism, stroke |

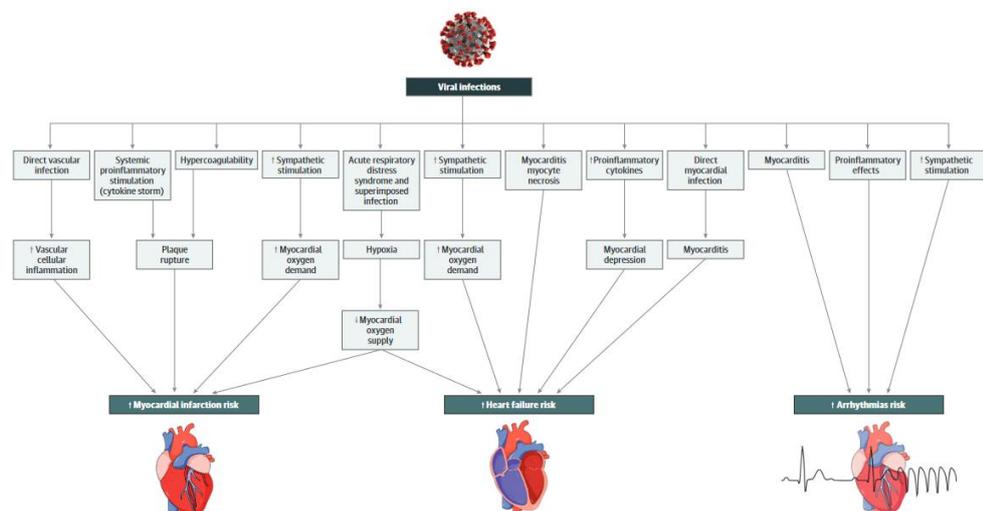


**Gambar 5.** Spektrum dari Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cardiovascular Syndrome (ACovCS) (Hendren et al., 2020).

Sindrom koroner akut dan infark miokard tercatat terjadi setelah SARS. IMA adalah penyebab kematian pada 2 dari 5 kasus fatal. Komplikasi lain dari SARS adalah takikardia (72%), dan komplikasi lainnya adalah hipotensi (50%), bradikardia (15%), kardiomegali transien (11%), dan fibrilasi atrium paroksismal transien (0,008%) (Madjid *et al.*, 2020).

Sebuah studi dari Singapura melaporkan pemeriksaan post-mortem pada 8 pasien yang meninggal akibat SARS di mana 4 pasien mengalami tromboemboli paru dan 3 pasien mengalami trombosis vena dalam. Satu pasien mengalami infark subendokardial dengan penyakit koroner oklusif (yang mengalami IMA pada presentasi dengan SARS). Satu pasien memiliki vegetasi katup katup mitral, trikuspid, dan aorta, bersama dengan infark di jantung, ginjal, limpa, dan otak (Chong *et al.*, 2004).

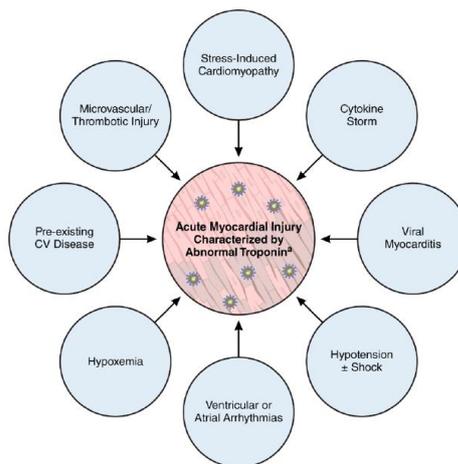
Penyakit Coronavirus 2019 dapat menyebabkan patologi jantung baru dan/atau memperburuk penyakit kardiovaskular yang mendasarinya. COVID-19 dapat memicu sindrom koroner akut, aritmia, dan perkembangan eksaserbasi gagal jantung, terutama karena kombinasi dari respons inflamasi sistemik yang signifikan ditambah peradangan vaskular lokal pada tingkat plak arteri bersama dengan efek lainnya (Gambar 6.) (Madjid *et al.*, 2020).



**Gambar 6.** Mekanisme Potensi Efek Akut Infeksi Virus pada Sistem Kardiovaskular (Madjid *et al.*, 2020).

Kerusakan miokard akut selama penyakit virus dapat disimpulkan dari peningkatan biomarker tertentu, perubahan karakteristik elektrokardiografik, atau fitur pencitraan baru dari gangguan fungsi jantung. Laporan anekdotal menggambarkan kasus cedera miokard akut yang ditandai dengan peningkatan

troponin jantung disertai dengan elevasi segmen ST atau depresi pada EKG dan angiografi seringkali tanpa penyakit arteri koroner epikardial atau lesi yang teridentifikasi. Data awal menunjukkan bahwa penyebab dominan cedera miokard untuk fenotipe ini adalah cedera miokard tanpa adanya trombosis arteri koroner epikardial. Selain itu, miokarditis, sitokin sistemik, kardiomiopati terkait stres, atau trombosis mikrovaskuler dapat menyebabkan pola cedera miokard akut (Gambar 7.) (Hendren *et al.*, 2020).



**Gambar 7.** Mekanisme Potensial Cedera Miokard pada Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cardiovascular Syndrome (Hendren *et al.*, 2020).

Cedera miokard yang terkait dengan SARS-CoV-2 terjadi pada 5 dari 41 pasien pertama yang didiagnosis dengan COVID-19 di Wuhan, yang terutama bermanifestasi sebagai peningkatan kadar troponin I jantung sensitivitas tinggi (hs-cTnI) ( $> 28$  pg / ml) 3. Dalam penelitian ini, empat dari lima pasien cedera miokard dirawat di unit perawatan intensif (ICU), yang menunjukkan sifat serius cedera miokard pada pasien COVID-19. Tingkat tekanan darah secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU dibandingkan pada mereka yang tidak dirawat di ICU (tekanan darah sistolik rata-rata 145 mmHg versus 122 mmHg;  $P < 0,001$ ) (Huang *et al.*, 2020). Dalam laporan lain dari 138 pasien COVID-19 di Wuhan, 36 pasien dengan gejala parah dirawat di ICU. Tingkat biomarker cedera miokard secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU dibandingkan pada mereka yang tidak dirawat di ICU, menunjukkan bahwa pasien dengan gejala berat sering mengalami komplikasi yang melibatkan cedera miokard akut (Wang *et al.*, 2020). Selain itu, diantara kasus infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi yang dilaporkan oleh Komisi Kesehatan Nasional China, beberapa pasien pertama kali pergi ke dokter karena gejala kardiovaskular.

Pasien mengalami palpitasi jantung dan dada sesak, bukan gejala pernapasan, seperti demam dan batuk, tetapi kemudian didiagnosis dengan COVID-19. Diantara orang yang meninggal karena COVID-19 yang dilaporkan oleh NHC, 11,8% pasien tanpa CVD yang mendasari mengalami kerusakan jantung yang substansial, dengan peningkatan tingkat cTnl atau serangan jantung selama rawat inap. Oleh karena itu, pada penderita COVID-19, kejadian gejala kardiovaskular tinggi, karena adanya respon inflamasi sistemik dan gangguan sistem imun selama perkembangan penyakit (Zheng *et al.*, 2019).

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

Mekanisme yang mendasari hubungan antara infeksi saluran pernapasan 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, 6, dan 8 dan tumor necrosis factor  $\alpha$ , yang dapat mengaktifkan sel inflamasi di plak aterosklerotik. 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).

Mekanisme cedera miokard akut akibat infeksi SARS-CoV-2 mungkin terkait dengan ACE2. ACE2 adalah aminopeptidase yang terikat membran yang memiliki peran penting dalam sistem kardiovaskular dan imun. ACE2 terlibat dalam fungsi jantung dan telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2. Infeksi SARS-CoV-2 dipicu oleh pengikatan protein spike virus ke ACE2, yang sangat banyak diekspresikan di jantung dan paru-paru. SARS-CoV-2 terutama menyerang sel epitel alveolar, mengakibatkan gejala pernapasan. ACE2 diekspresikan secara luas tidak hanya di paru-paru tetapi juga di sistem kardiovaskular dan, oleh karena itu, jalur pensinyalan terkait ACE2 mungkin juga

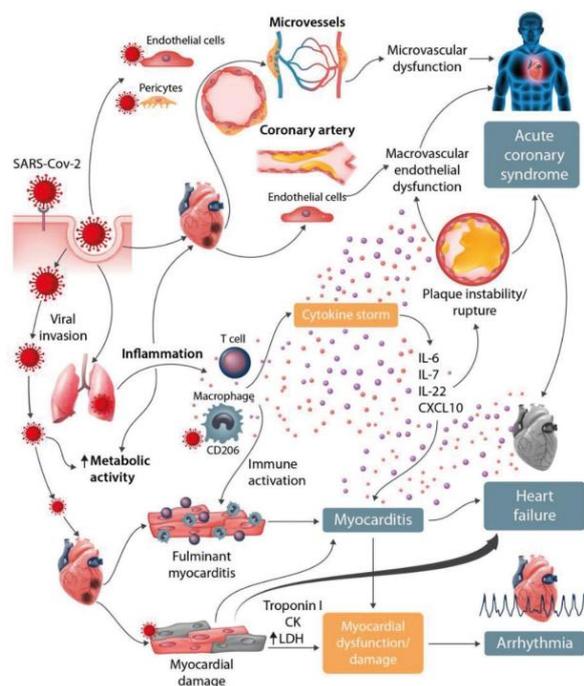
berperan dalam cedera jantung. Mekanisme lain yang diusulkan untuk cedera miokard termasuk badai sitokin yang dipicu oleh respons yang tidak seimbang oleh sel T *helper* tipe 1 dan tipe 2 serta disfungsi pernapasan dan hipoksemia yang disebabkan oleh COVID-19, yang mengakibatkan kerusakan pada sel miokard (Zheng *et al.*, 2019).

Laporan tambahan dari Wuhan menunjukkan proporsi yang signifikan dari pasien yang tidak bertahan hidup juga mengalami peningkatan transaminase, dehidrogenase laktat, kreatin kinase, D-dimer, serum ferritin, interleukin-6, dan waktu protrombin, yang secara total menunjukkan peningkatan yang nyata pada mediator proinflamasi dan profil sitokin yang serupa untuk sindrom pelepasan sitokin. Untuk ACovCS, tidak jelas untuk sejauh mana peningkatan sitokin menyebabkan atau berkontribusi pada cedera miokard, disfungsi ventrikel kiri, dan peningkatan troponin jantung (Hendren *et al.*, 2020).

Pemeriksaan patologis dapat membantu mengklarifikasi apakah cedera miokard sebagian besar terjadi secara tidak langsung sebagai akibat dari sitokin sistemik atau secara langsung sebagai akibat dari infeksi kardiomyosit virus atau mekanisme lainnya. Cedera seluler akut yang disebabkan oleh kardiomyosit SARS-CoV-2, perisit, atau infeksi fibroblast melalui entri yang dimediasi ACE2 dan replikasi virus berikutnya adalah proses teoretis tetapi belum terbukti (Hendren *et al.*, 2020). Pengalaman miokarditis akut sebelumnya dengan virus alternatif menunjukkan bahwa cedera sel langsung terkait dengan kombinasi virus kardiotropik masuk ke miosit dan respons imun bawaan berikutnya yang dapat menyebabkan nekrosis miokard fokal atau difus. Dalam beberapa hari setelah cedera seluler langsung ini, edema dan nekrosis dapat menyebabkan disfungsi kontraktile dan gejala klinis (Cooper, 2010). Jika benar pada COVID-19, cedera tertunda ini berpotensi bermanifestasi sebagai penurunan klinis mendadak setelah beberapa hari stabil. Virus kardiotropik seperti SARS-CoV-1 biasanya dibersihkan dari miokardium dalam waktu 5 hari; namun, jarang, virus dapat bertahan di miokardium selama beberapa minggu hingga berbulan-bulan. Dengan anggapan bahwa SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginfeksi miokardium, miokarditis terkait akan terlihat terutama pada stadium akut atau subakut (Hendren *et al.*, 2020).

Selain itu, cedera miokard pada COVID-19 juga dapat diakibatkan oleh aktivasi inflamasi yang mendalam dan pelepasan sitokin (Hendren *et al.*, 2020; Madjid *et al.*, 2020). Respons inflamasi yang mendalam dengan produksi sitokin

yang ditandai umumnya terjadi pada pasien rawat inap dengan COVID-19 parah atau kritis. Respon inflamasi yang ditandai ini juga dapat menyebabkan perkembangan koagulopati intravaskular diseminata pada pasien yang sakit kritis. Trombosis mikrovaskuler di pembuluh koroner akibat koagulopati intravaskular diseminata adalah mekanisme potensial lain tetapi belum terbukti yang dapat berkontribusi pada cedera miokard (Hendren *et al.*, 2020).



**Gambar 8.** Keterlibatan Kardiovaskular dalam COVID-19, Manifestasi Kunci dan Mekanisme Hipotetis (Hendren *et al.*, 2020).

Singkatnya, SARS-CoV-2 berpotensi menginfeksi kardiomyosit, perist, dan fibroblast melalui jalur ACE2, yang menyebabkan cedera miokard langsung, tetapi urutan patofisiologis tersebut masih belum terbukti. Hipotesis kedua untuk menjelaskan cedera miokard terkait COVID-19 berpusat pada kelebihan sitokin atau mekanisme yang dimediasi antibodi. Penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi mekanisme cedera ACovCS yang dominan.

Pada pemeriksaan fisik, telah dilaporkan adanya hipotensi, takikardia, takipnea, tanda curah jantung rendah, dan bunyi jantung ketiga. Patut dicatat bahwa elektrokardiogram (EKG) dapat menunjukkan elevasi segmen ST difus dengan morfologi cekung dalam kaitannya dengan peningkatan signifikan troponin, brain natriuretic peptide (BNP)/NT-proBNP, dan bukti aktivitas inflamasi. Ekokardiografi transtoraks juga dapat menunjukkan hipokinesia difus dengan penebalan miokard dan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri, sedangkan

pencitraan resonansi magnetik jantung menunjukkan edema interstisial difus. Penting untuk diingat bahwa semua ujian pelengkap ini memiliki batasan penting yang membutuhkan logistiknya sendiri karena daya penularan SARS-CoV-2 yang tinggi. Dari sudut pandang terapeutik, pasien dengan tanda klinis hipoperfusi jaringan dan kelebihan cairan telah diserahkan ke dukungan inotropik dan terapi diuretik. Selain itu, alat bantu sirkulasi seperti venoarterial *extracorporealmembrane oxygenation* (ECMO) telah digunakan pada pasien dengan syok kardiogenik dan cedera miokard berat dengan gangguan hemodinamik (Azevedo *et al.*, 2021).

#### 2.4. Parameter Laboratorium pada COVID-19

Kelainan laboratorium paling umum pada pasien dengan COVID-19 termasuk penurunan jumlah albumin dan limfosit serta peningkatan protein C-reaktive protein (CRP), laktat dehidrogenase (LDH), laju endah darah (LED), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), dan D-dimer (Christensen *et al.*, 2020).

**Tabel 2.** Kelainan Biomarker pada Pasien COVID-19 dengan Penyakit Sistemik Berat dan Potensi Biomarker Baru (Ponti *et al.*, 2020).

| Hematologic biomarkers |                  | Biochemical biomarkers |         | Coagulation biomarkers | Inflammatory biomarkers | Potential new biomarkers |            |
|------------------------|------------------|------------------------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------|
| ↑                      | ↓                | ↑                      | ↓       | ↑                      | ↑                       | ↑                        | ↓          |
| WBC count              | Lymphocyte count | ALT                    | Albumin | PT                     | ESR                     | Hcy                      | Ang-(1-7)  |
| Neutrophil count       | Platelet count   | AST                    |         | D-dimer                | CRP                     | Ang II                   | Ang-(1-9)  |
|                        | Eosinophil count | Total bilirubin        |         |                        | Serum ferritin          | NLR                      | Alamandine |
|                        | T cell count     | Blood urea nitrogen    |         |                        | PCT                     | MLR                      |            |
|                        | B cell count     | CK                     |         |                        | IL-2                    |                          |            |
|                        | NK cell count    | LDH                    |         |                        | IL-6                    |                          |            |
|                        |                  | Myoglobin              |         |                        | IL-8                    |                          |            |
|                        |                  | CK-MB                  |         |                        | IL-10                   |                          |            |
|                        |                  | Cardiac troponin I     |         |                        |                         |                          |            |
|                        |                  | Creatinine             |         |                        |                         |                          |            |

WBC: white blood cell; NK: natural killer; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CK: creatine kinase; LDH: lactate dehydrogenase; PT: prothrombin time; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; IL: interleukin; Hcy: homocysteine; Ang: angiotensin; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; MLR: monocyte-lymphocyte ratio.

Guan *et al.* (2020) merilis survei besar yang memeriksa karakteristik klinis dan laboratorium dari 1.099 pasien yang terinfeksi COVID-19. Mereka melaporkan bahwa masuknya limfositopenia, trombositopenia dan leukopenia cukup umum. Secara rinci, 83,2% pasien datang dengan limfositopenia, yang didefinisikan sebagai jumlah limfosit kurang dari 1500 mm<sup>3</sup> sedangkan 36,2% dari mereka menunjukkan trombositopenia, yang didefinisikan sebagai jumlah trombosit kurang dari 150.000 mm<sup>3</sup>. Berkenaan dengan leukopenia (WBC kurang dari 4000 mm<sup>3</sup>), terlihat jelas pada 33,7% pasien. Selain itu, kejadian kelainan jumlah sel darah tersebut sejalan dengan beratnya penyakit. Oleh

karena itu, pasien, yang menderita penyakit yang lebih parah, cenderung memiliki kelainan yang lebih parah dibandingkan dengan pasien yang menderita penyakit ringan (91,1% vs 80,4% terkait limfositopenia, 57,7% vs 31,6% terkait trombositopenia dan 61,1% vs 28,1% terkait leukopenia masing-masing).

Virus ini memicu "badai sitokin", yang memediasi cedera pembuluh darah melalui peradangan lokal dan perekrutan leukosit dan sel-sel turunan makrofag/monosit, yang kemudian dapat memperburuk peradangan lokal dan cedera sel, sehingga memperberat kerusakan endotel seperti yang dijelaskan sebelumnya. Khususnya, neutrofil adalah sumber utama kemokin dan sitokin serta perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs), dan terlihat pada tingkat yang meningkat pada penyakit yang lebih parah. Hal ini dapat menjelaskan leukositosis dan neutrofilia yang terkait dengan penyakit yang lebih parah. Limfopenia, di sisi lain, dapat dijelaskan oleh virus yang mengikat limfosit, menyebabkan penipisan sel T CD4 dan CD8 positif dalam upaya untuk menghindari sistem kekebalan tubuh (Christensen *et al.*, 2020).

**Tabel 3.** Perubahan Hematologi pada Pasien COVID-19

| Parameter                      | Perubahan |
|--------------------------------|-----------|
| Jumlah leukosit                | Meningkat |
| Jumlah neutrofil               | Meningkat |
| Rasio neutrofil per limfosit   | Meningkat |
| Jumlah trombosit               | Menurun   |
| Lactate dehydrogenase          | Meningkat |
| Feritin serum                  | Meningkat |
| Interleukin (IL-6, IL-2, IL-7) | Meningkat |
| C-reactive protein             | Meningkat |
| Prokalsitonin                  | Meningkat |
| Prothrombin time               | Memanjang |
| D-dimer                        | Meningkat |
| Fibronogen degradation product | Meningkat |

## 2.5. C-Reactive Protein sebagai Biomarker Inflamasi

Peningkatan penanda inflamasi adalah titik kritis yang mendasari proses vaskulitik sistemik dan defek pada proses koagulasi yang menyebabkan

sebagian besar lesi parenkim pada organ vital. Penanda CRP ditemukan meningkat secara signifikan pada fase awal infeksi untuk pasien COVID-19 yang parah, juga sebelum indikasi temuan kritis dengan CT. CRP telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit dan merupakan prediktor awal untuk beberapa COVID-19. Ditemukan korelasi CRP, ESR dan rasio granulosit/limfosit secara positif terkait dengan skor keparahan CT. Peningkatan signifikan dari sitokin inflamasi, seperti IL-6, terkait dengan apa yang disebut "Badai Sitokin," penyebab cedera paru akut dan ARDS dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut dan *multi organ failure* (MOF). Inflamasi sistemik hiperbolik ini berhubungan dengan limfopenia dan berhubungan dengan penyakit yang parah. Penanda inflamasi penting termasuk IL-6, IL-2, IL-7, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , *interferon-inducible protein* (IP) -10, *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1, *makrofag inflamasi protein* (MIP)1- $\alpha$ , *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), CRP, *procalcitonin* (PCT), dan *ferritin*. Beberapa parameter yang disebutkan di atas tidak hanya tampaknya terkait dengan tingkat keparahan penyakit, tetapi juga kematian. Dalam seri klinis retrospektif, *non-survivor* memiliki tingkat IL-6, *ferritin*, dan CRP yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang selamat (Ponti *et al.*, 2020).

Tingkat IL-6, CRP, dan PCT meningkat secara signifikan pada 67,9%, 65,0%, dan 5,7% pasien saat masuk. Proporsi pasien dengan peningkatan kadar IL-6, CRP, dan PCT secara signifikan lebih tinggi yang konsisten dengan konsep "Badai Sitokin" yang menunjukkan bahwa inflamasi faktor memainkan peran penting dalam perkembangan dari penyakit ringan sampai parah (Liu *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2020). CRP adalah protein fase akut non-spesifik yang diinduksi oleh IL-6 dan biomarker sensitif inflamasi, infeksi, dan kerusakan jaringan. CRP diukur secara rutin, meningkat pada sebagian besar pasien dengan COVID-19 dan terkait dengan keparahan penyakit. Tingkat ekspresi CRP biasanya rendah tetapi meningkat dengan cepat dan signifikan selama respon inflamasi akut. Relevansi CRP dalam isolasi atau kombinasi dengan penanda lain dapat mengungkapkan infeksi bakteri atau virus. Studi mengeksplorasi hubungan antara CRP dan COVID-19 dan menemukan bahwa pasien dengan CRP > 41,8 mg / L lebih mungkin untuk mengembangkan penyakit yang parah (Liu *et al.*, 2020). Dengan nilai *cut-off* 41,4, CRP menunjukkan sensitivitas 65%, spesifisitas 83,7%, nilai prediksi positif (PPV) 81,6%, dan nilai prediksi negatif (NPV) 68,2% untuk menilai prognosis COVID-19. Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa CRP bekerja

lebih baik dalam memprediksi hasil yang merugikan pada pasien dengan COVID-19. Selain itu, kadar CRP serum saat masuk diidentifikasi sebagai pembeda tingkat keparahan penyakit yang sedang (Luo *et al.*, 2020).

Sebagai salah satu reaktan fase akut yang paling khas, CRP dapat meningkat dengan cepat setelah timbulnya peradangan, kerusakan sel, atau cedera jaringan. Penyakit paru dengan gambaran inflamasi biasanya meningkatkan kadar CRP serum sebagai respons terhadap sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-1 atau TNF- $\alpha$ . Oleh karena itu, peningkatan kadar CRP serum pada *non-survivor* atau pasien dengan penyakit parah/kritis menunjukkan respon inflamasi yang berlebihan, yang konsisten dengan peningkatan sitokin proinflamasi serum yang diamati pada pasien COVID-19. Peran CRP dalam kasus penyakit mungkin melibatkan pertahanan tubuh dan inflamasi. Menanggapi onset inflamasi, CRP mengikat patogen dan mendorong eliminasi mereka oleh sel fagositik, berfungsi sebagai garis pertama pertahanan bawaan. Selain itu, CRP dapat menunjukkan efek anti-inflamasi dengan menghambat kemotaksis neutrofil. Namun, dengan mengatur ekspresi molekul adhesi, dan pro-inflamasi IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$ , CRP juga dapat bekerja efek inflamasi. Kadar CRP serum yang tinggi berkorelasi dengan mortalitas yang lebih tinggi, yang konsisten ditemukan pada pasien dengan COVID-19. Serangan langsung dari SARS-CoV-2 dan kerusakan organ yang disebabkan oleh respons inflamasi yang berlebihan mungkin bertanggung jawab atas patogenesis perkembangan penyakit. Oleh karena itu, peningkatan kadar CRP serum pada pasien dengan COVID-19 mungkin merupakan indikasi stres inflamasi yang berlebihan dan berkontribusi pada sakit parah / kritis atau bahkan kematian. Meski demikian, fungsi pasti CRP pada pasien dengan COVID-19 masih belum jelas (Luo *et al.*, 2020). Selain itu terdapat penanda inflamasi lainnya yaitu *Lymphocyte-CRP Ratio* yang memiliki kemampuan cukup baik untuk memprediksi luaran pasien-pasien COVID-19 dengan sensitivitas 79,7% dan spesifisitas 64,3%. Nilai *cut-off* daripada *Lymphocyte-CRP Ratio* yaitu 20,8.

Pasien yang meninggal karena infeksi COVID-19, menunjukkan konsentrasi CRP yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan yang selamat. Terdapat hubungan yang signifikan antara CRP dengan mortalitas. Komplikasi yang paling umum pada pasien *non-survivor* yang terinfeksi COVID-19 termasuk sindrom gangguan pernapasan akut, cedera jantung akut, cedera ginjal akut, syok, koagulasi intravaskular diseminata, dan perubahan yang signifikan pada

tingkat CRP telah diamati pada subjek ini. Sebuah korelasi positif antara konsentrasi CRP dengan lesi paru pada pasien yang terinfeksi COVID-19 telah dibuktikan. Selain itu, luasnya cedera jantung secara langsung terkait dengan konsentrasi CRP. Mungkin untuk pembersihan infeksi virus, sistem kekebalan merespons lebih kuat dengan memproduksi berbagai molekul kekebalan dan produksi CRP melebihi batas ambang dapat menyebabkan disfungsi berbagai sistem organ pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Hasil analisis saat ini dan pengamatan sebelumnya secara keseluruhan menyoroti pentingnya CRP sebagai biomarker yang mungkin untuk kematian akibat infeksi COVID-19 (Sahua *et al.*, 2020).

Selain itu, pasien dengan peningkatan troponin menunjukkan tingkat CRP yang lebih tinggi, yang menggambarkan korelasi penting antara cedera miokard dan hiperaktivitas inflamasi yang dipicu oleh infeksi virus. Beberapa laporan juga menggambarkan korelasi yang kuat antara kadar troponin yang tinggi dan peningkatan CRP dengan insidensi ventrikel aritmia yang lebih tinggi dan kebutuhan ventilasi mekanis yang lebih besar pada pasien COVID-19 (Azevedo *et al.*, 2021).

Telah dikemukakan bahwa faktor inflamasi dan badai inflamasi seluler mungkin terkait dengan proses cedera miokard pada pasien ini. Dalam perjalanan ekspansi COVID-19 yang cepat, badai sitokin yang serius telah diinduksi oleh inflamasi awal dan respon imun. Peningkatan kadar CRP pada pasien COVID-19 mengindikasikan terjadinya inflamasi yang terkait dengan kemunduran penyakit bahkan kematian. Badai sitokin mungkin terlibat dengan efek yang diamati dengan sistem kardiovaskular dan menyebabkan kerusakan miokard. Informasi pada pasien COVID-19 ini menunjukkan bahwa badai sitokin terkait erat dengan tingkat keparahan penyakit dan terkait dengan peradangan jantung. Pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah, terjadi peningkatan konsentrasi plasma faktor pro-inflamasi (Tajbakhsh *et al.*, 2021).

Badai sitokin (yaitu, produksi sitokin yang berlebihan dan tidak terkendali sebagai respons terhadap infeksi SARS-CoV-2, mungkin menjadi salah satu kontributor utama cedera patogenik miokardium). Ada banyak penelitian yang menunjukkan bahwa tingkat serum sitokin meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19. Selain itu, kadar sitokin dikaitkan dengan kematian akibat penyakit dan kejadian cedera miokard, yang menunjukkan kontribusi peran badai sitokin pada cedera miokard terkait COVID-19. Peningkatan CRP lebih tinggi

pada pasien cedera miokard, yang menunjukkan kemungkinan peran patogenik dari badai sitokin dalam perkembangan cedera miokard (Wei *et al.*, 2021).

Cedera miokard yang terjadi pada COVID-19 antara lain sindrom koroner akut. Inti dari penyakit jantung koroner adalah aterosklerosis. Peradangan memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis. Studi terbaru menunjukkan bahwa peradangan dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan penyakit arteri koroner (*Coronary Artery Disease/CAD*). Pada pasien seperti itu, tingkat keparahan respon inflamasi dapat tercermin dalam tingkat protein reaktan fase akut, seperti CRP yang telah terbukti dapat memprediksi efek samping pada pasien dengan CAD. Sebagai mediator inflamasi, CRP memberikan efek langsung pada perkembangan aterosklerosis. Studi telah menunjukkan bahwa CRP meningkatkan tingkat spesies oksigen reaktif, meningkatkan penyerapan *Low Density Lipoprotein* (LDL) teroksidasi, menginduksi disfungsi endotel dan apoptosis, menyebabkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan meningkatkan risiko pecahnya plak. Dalam penelitian, prognosis jangka pendek yang jauh lebih buruk diamati pada pasien dengan kadar serum CRP > 4,45 mg /L (Wang *et al.*, 2019b).

SKA dikaitkan dengan peningkatan CRP yang lebih tinggi. Pecahnya plak aterosklerotik dengan oklusi arteri koroner berikutnya dan trombus adalah penyebab utama yang mendasari SKA. Kadar CRP serum adalah reaktan fase akut yang terkenal. Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara peningkatan kadar CRP dan aterosklerosis. CRP dibuktikan secara independen terkait dengan disfungsi mikrovaskuler koroner dan diperkirakan terjadi peningkatan kadar CRP pada pasien SKA (Duman *et al.*, 2019).

Banyak biomarker dikaitkan dengan perkembangan penyakit jantung koroner. Studi terbaru menunjukkan bahwa CRP memainkan peran penting dalam perkembangan atherothrombosis. Elevasi CRP merupakan penanda inflamasi yang dapat menyebabkan remodeling vaskuler dan ruptur plak aterosklerotik koroner. Peningkatan kadar CRP juga diamati dan dikaitkan dengan ketidakseimbangan adipositokin, yang mengakibatkan penumpukan lemak visceral dan dengan demikian meningkatkan risiko perkembangan SKA. Selain itu, peningkatan kadar CRP dikaitkan dengan penurunan kemampuan dalam pembersihan stres oksidatif dan mediator inflamasi, sehingga meningkatkan kejadian kejadian kardiovaskular. Telah dilaporkan bahwa

peningkatan kadar CRP dikaitkan dengan peningkatan risiko hasil kardiovaskular yang merugikan pada pasien dengan fenotipe CAD yang berbeda. Peningkatan kadar CRP dikaitkan dengan risiko lebih tinggi dari kejadian buruk pada jantung dan sangat terkait dengan risiko jangka panjang kematian akibat penyakit jantung. Di era intervensi saat ini, tingkat CRP yang lebih tinggi saat dirawat dikaitkan dengan keberhasilan reperfusi yang lebih rendah. Telah diamati bahwa CRP dapat memprediksi MACE di rumah sakit pada pasien dengan SKA. Lebih lanjut, peningkatan level CRP dikaitkan dengan tingkat keparahan, ditemukan bahwa pasien penyakit jantung koroner dengan 3 sumbatan pembuluh darah koroner cenderung memiliki tingkat CRP yang lebih tinggi (Wang *et al.*, 2019a).

## 2.6. Epicardial Adipose Tissue

*Epicardial Adipose Tissue* (EAT) adalah lemak visceral yang aktif secara metabolik, dianggap sebagai penanda baru peradangan. EAT terletak diantara miokardium dan perikardium viseral, adalah depot lemak unik dengan fitur multifaset seperti efek fisiologis lokal dan sistemik. Jaringan ini memiliki tingkat lipogenesis dan metabolisme asam lemak tertinggi diantara depot lemak viseral dan menampilkan sifat metabolik, termogenik, dan mekanis. Sindrom metabolik, adipositas viseral, dan kelainan jantung seperti penyakit arteri koroner dikaitkan dengan peningkatan jumlah EAT (Kim, 2020).

EAT meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi pada pasien dengan CAD. Juga disarankan bahwa kepadatan EAT yang lebih rendah berkorelasi positif dengan peradangan jantung pada pasien COVID-19 (Tajbakhsh *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 (IL6), 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 ACE2 dikaitkan dengan inflamasi EAT, sebagian karena virus

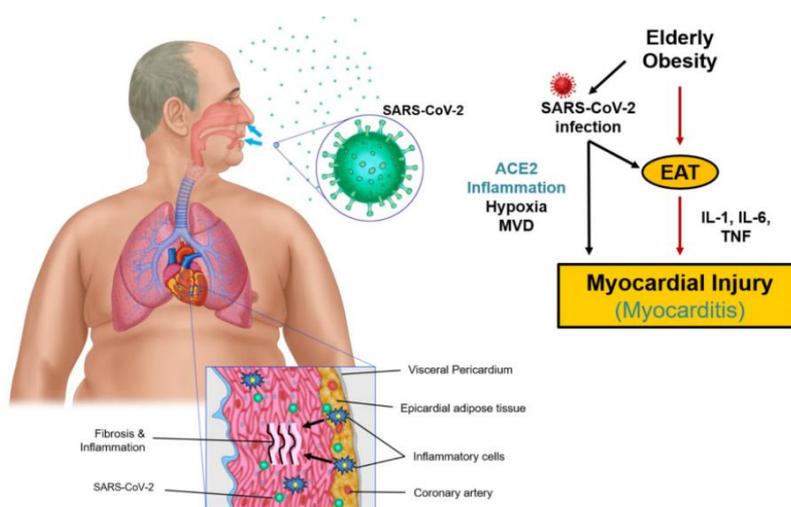
memanfaatkan lebih banyak situs pengikatan ACE2 untuk internalisasi virus ke dalam adiposit dan kemudian memicu kaskade sinyal inflamasi yang diperbesar (Zhao *et al.*, 2021). ACE2 dikenal sebagai reseptor ligan masuk dari COVID-19. Penurunan regulasi sistem ACE2 miokard dapat memediasi peradangan miokard. Kehadiran ACE2 dalam EAT selanjutnya membuat depot lemak visceral ini menjadi pemain potensial dalam inflamasi miokard. Menariknya, penurunan ACE2 telah dikaitkan dengan inflamasi EAT. Down-regulasi ACE2 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 RAS 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 mungkin menjadi predisposisi patogenesis cedera miokard. Cedera miokard berperan sebagai kontributor keparahan dan kematian COVID-19. Cedera miokard adalah efek samping independen, yang memicu prognosis buruk. Adanya korelasi antara EAT saat masuk dan terjadinya cedera miokard. Pertama, nilai rata-rata volume EAT secara signifikan lebih besar pada pasien COVID-19 dengan cedera miokard dibandingkan mereka yang tidak mengalami cedera miokard. Kedua, 137,1 cm<sup>2</sup> adalah titik potong optimal EAT untuk memprediksi cedera miokard di rumah sakit. Ketiga, EAT di atas 137,1 cm<sup>2</sup> adalah indikator independen yang kuat untuk cedera miokard pada pasien COVID-19 umum, dengan nilai prediksi negatif yang berharga (Wei *et al.*, 2021).

Sebenarnya, EAT adalah pengukuran tidak hanya perluasan jaringan lemak tetapi juga pembesaran jaringan lunak peri- atau epikardiak (mungkin terdiri dari jaringan ikat lemak dan inflamasi) dengan respon inflamasi. Ini sangat

sensitif terhadap keadaan inflamasi yang berdekatan yang terkait dengan plak aterosklerotik koroner, fibrilasi atrium, dan gangguan inflamasi sistemik. Lemak epikardial mungkin merupakan transduser yang memediasi dampak merugikan dari inflamasi sistemik pada miokard yang berdekatan. EAT yang membesar secara signifikan pada pasien COVID-19 dengan cedera miokard, yang mungkin disebabkan oleh infiltrasi sel inflamasi dan edema sementara yang terkait dengan badai sitokin sistemik dan perikarditis dan mikro-miokarditis. Peningkatan nilai EATV pada pasien COVID-19 juga dapat mencerminkan kondisi patologis yaitu hiperlipidemia dan obesitas. Pembesaran EAT dapat berfungsi sebagai parameter atau prediktor yang berpotensi penting untuk perkembangan cedera miokard. Meskipun mekanisme pasti di balik asosiasi EAT tinggi dan cedera miokard di rumah sakit masih belum jelas, disarankan untuk menggunakan pengukuran CT scan EAT sebagai evaluasi risiko awal untuk cedera miokard pada COVID-19, dalam kombinasi dengan metode pencitraan lain (Wei *et al.*, 2021).

Kaskade faktor inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 telah dikaitkan dengan penurunan efek inotropik dan penurunan fungsi jantung, yang mengakibatkan perburukan hipoksia dan respons inflamasi miokard sistemik. 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 9.) (Kim, 2020).



**Gambar 9.** Cedera Jantung Berhubungan dengan SARS-CoV-2 dan Peran EAT

EAT, *epicardial adipose tissue*; ACE2, *angiotensin converting enzyme 2*; MVD, *microvascular damage*; TNF, *tumour necrosis factor*, IL, *interleukin* (Kim, 2020).

EAT didefinisikan sebagai atenuasi rata-rata yang diekspresikan dalam Hounsfield Unit (HU). Lebih dari setengah (54%) pasien menunjukkan tanda klinis dan CT dari emboli paru. Atenuasi EAT meningkat secara signifikan dengan meningkatnya keparahan COVID-19. Pasien dengan COVID-19 yang parah dan kritis memiliki atenuasi EAT yang secara signifikan lebih besar daripada mereka yang mengalami COVID-19 ringan dan sedang. Ketebalan EAT yang diukur dengan CT pada kelompok tingkat keparahan COVID-19 didapat berkorelasi signifikan dengan kadar troponin T sensitivitas tinggi. Selain itu, EAT secara signifikan berkorelasi dengan saturasi oksigen perifer dan suhu tubuh. Atenuasi EAT mencerminkan perubahan inflamasi di dalam depot lemak. EAT menunjukkan tanda-tanda pencitraan peningkatan peradangan pada pasien dengan COVID-19 yang parah dan kritis. Atenuasi EAT yang diukur dengan CT secara konsensual lebih besar dengan tingkat keparahan COVID-19 yang lebih tinggi (Iacobellis *et al.*, 2020). EAT dan atenuasi radiologis terkait dengan beban kuantitatif COVID-19 dan peningkatan volume atau atenuasi EAT secara independen memprediksi kerusakan klinis atau kematian (Zhao *et al.*, 2021).

Secara mekanis, EAT dapat memberikan efek lokal langsung pada paru-paru dan/atau berkontribusi pada peningkatan respons inflamasi sistemik terhadap COVID-19. Volume EAT yang meningkat telah terbukti berhubungan dengan penurunan fungsi paru-paru pada individu yang sehat dan keparahan penyakit pada mereka dengan kondisi paru-paru kronis. Kedekatan EAT dengan arteri pulmonalis berpotensi memungkinkan difusi langsung mediator inflamasi ke dalam sirkulasi paru yang kemudian dapat memberikan efek vasokrin atau parakrin pada jaringan paru-paru. Peradangan lokal ini sebagian dapat menjelaskan hubungan tindakan EAT dengan beban kuantitatif pneumonia COVID-19. EAT memiliki pengaruh patofisiologis pada struktur yang berdekatan seperti arteri koroner dan miokardium, meningkatkan aterosklerosis dan fibrosis. Pelepasan sitokin proinflamasi dari EAT ke sirkulasi umum dapat berkontribusi pada keadaan inflamasi sistemik pada COVID-19; peradangan sistemik, pada gilirannya, meningkatkan akumulasi EAT, menciptakan umpan balik positif (Grodecki *et al.*, 2020).