

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN DENSITAS  
LEMAK EPIKARDIAL PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT  
YANG DISERTAI INFEKSI COVID-19**

*THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE  
RATIO (NLR) AND EPICARDIAL FAT DENSITY IN PATIENT  
ACUTE CORONARY SYNDROME WITH COVID-19 INFECTION*

**HASNAWIAH**



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

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN DENSITAS  
LEMAK EPIKARDIAL PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT  
YANG DISERTAI INFEKSI COVID-19**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Jantung dan Pembuluh Darah

Disusun dan diajukan oleh

HASNAWIAH  
NIM C165181001

kepada

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

**TESIS**

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN DENSITAS LEMAK  
EPIKARDIAL PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT YANG  
DISERTAI INFEKSI COVID-19**

**HASNAWIAH**

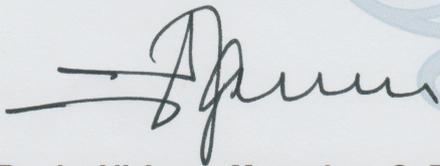
**NIM C165181001**

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

**Menyetujui**

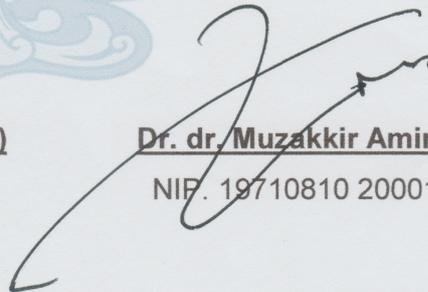
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



**Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP(K)**

*Purnabakti*

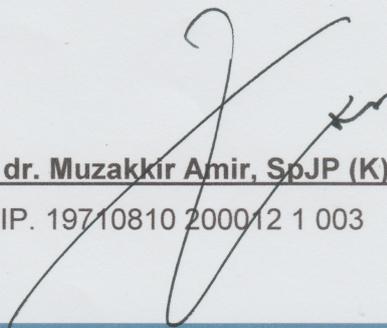


**Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)**

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 RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN DENSITAS LEMAK  
EPIKARDIAL PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT YANG  
DISERTAI INFEKSI COVID-19

HASNAWIAH

NIM C165181001

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

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP(K)

*Purnabakti*

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Program Studi,

Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen kardiologi Dan  
Kedokteran Vaskular,

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

NIP. 19680708 199903 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Hasnawiah  
NIM : C165181001  
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah  
Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN DENSITAS LEMAK  
EPIKARDIAL PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT YANG  
DISERTAI INFEKSI COVID-19**

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

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

Makassar, 1 Maret 2023

Yang Menyatakan



(Hasnawiah)

## PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 20 Desember 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No. 257/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 05 Januari 2023

Ketua : Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD,  
SpJP (K)

Anggota : Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)  
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, SpP (K)  
dr. Nikmatia Latief, SpRad (K)  
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.Kes

## Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur 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. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (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. Nikmatia Latief, SpRad (K) dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, SpP (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, SpJP (K), Kepala Departemen Dr.dr. Abdul Hakim Alkatiri, SPJP. Sekretaris Departemen dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP(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 dr. Yulius Patimang, Sp.A, SpJP (K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Suami tercinta dr.Dhani Armiady,Sp.M, M.Kes beserta buah hati tersayang Ananda Muhammad Aufar Athalla dan Adreena Syadza Humaira yang telah memberikan kasih Cinta dan kasih sayang, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
4. Kedua orang tua dan ibu mertua penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
5. Sahabat-sahabat Roeang Goenjing dr. James ,dr. Hendry, dr.Ofel dr. Densu, dr. Wiwi, dr. Jacky, dr. Idul, dr. Ayu, dan dr. Restu Sp.PD atas dukungan, semangat, tawa-canda, dan kerjasamanya selama suka duka proses pendidikan.
6. Teman sejawat PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan

7. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
8. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
9. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
10. 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,

HASNAWIAH

## ABSTRAK

Hasnawiah. **Hubungan Densitas Lemak Epikardial dengan Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) pada Pasien Sindrom Koroner Akut disertai COVID-19.** (dibimbing oleh Muzakkir Amir, Ali Aspar Mappahya, Irawaty Djaharuddin, Nikmatia Latief, Andi Alfian Zainuddin)

Sindrom koroner akut (SKA) disertai infeksi COVID-19 akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Densitas lemak epikardial dan rasio neutrofil limfosit (NLR) merupakan prediktor severitas masing-masing pada sindroma koroner akut maupun infeksi COVID-19, tetapi belum diketahui hubungannya pada pasien SKA disertai infeksi COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan densitas lemak epicardial dan NLR terhadap severitas pada pasien SKA disertai infeksi COVID-19. Penelitian ini bersifat potong lintang, melibatkan 63 subjek yang dirawat di RS Wahidin Sudirohusodo periode juni 2020 hingga desember 2021. Ditemukan korelasi positif yang signifikan antara densitas lemak epikardial dan NLR pada pasien SKA disertai COVID-19 (densitas lemak epikardial atrioventricular dekstra (AVD)  $R=0,670$ ,  $p<0,001$ , atrioventricular sinistra (AVS)  $R=0,685$ ,  $p<0,001$  dan interventricular (IV)  $R=0.602$ ,  $p<0,001$ ). Analisis ROC densitas lemak epikardial dan severitas COVID-19 menunjukkan, lemak epikardial AVD dengan nilai *cut off* -84,5 HU (AUC = 0,959, sensitivitas 86,4% dan spesifisitas 87,8%), densitas lemak epikardial AVS nilai *cut off* -82,5 HU (AUC = 0,953, sensitivitas 86,4%, dan spesifisitas 87,8%) dan densitas lemak epikardial IV dengan nilai *cut off* -85,5 (AUC = 0.882, sensitivitas 72.7%, and spesifisitas 75.6%). Analisis ROC menunjukkan NLR pada *cut-off* 7,5 berkorelasi dengan severitas COVID-19 (AUC 0,912, sensitivitas 77,3%, spesifisitas 85,4%, nilai prediksi positif 73,9%, nilai prediksi negatif 87,5%). Densitas lemak epikardial dan NLR mampu memprediksi severitas pada pasien SKA disertai COVID-19.

Kata kunci : lemak epikardial, rasio neutrofil limfosit, sindroma koroner akut, COVID-19, severitas

## ABSTRACT

HASNAWIAH. **Association of Epicardial Adipose Tissue Density and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Coronary Syndrome with COVID-19 Patients.** (supervised by Muzakkir Amir, Ali Aspar Mappahya, Irawaty Djaharuddin, Nikmatia Latief, Andi Alfian Zainuddin)

Acute coronary syndrome (ACS) accompanied by COVID-19 infection will increase morbidity and mortality. Epicardial adipose tissue (EAT) density and platelet to lymphocyte ratio (NLR) are predictors of severity in acute coronary syndrome and COVID-19 infection, respectively. Still, the correlation is being determined in ACS with COVID-19-infected patients. This study aims to see the relationship between EAT density and NLR on the severity of ACS with COVID-19 infection. This cross-sectional study involved 63 subjects at Wahidin Sudirohusodo Hospital admitted from June 2020 to December 2021. A significant positive correlation was found between EAT density and NLR in ACS with COVID-19 patients (EAT right atrioventricular AVD)  $R=0,670$ ,  $p<0,001$ , atrioventricular sinistra (AVS)  $R=0,685$ ,  $p<0,001$  dan interventricular (IV)  $R=0.602$ ,  $p<0,001$ ). ROC analysis of EAT density and severity of COVID-19 showed that EAT AVD with a cut-off value of  $-84.5$  (AUC = 0.959, sensitivity 86.4%, and specificity 87.8%), EAT AVS with a cut-off value of  $-82.5$  (AUC = 0.953, sensitivity 86.4%, and specificity 87.8%), and EAT IV with a cut-off value of  $-85.5$  (AUC = 0.882, sensitivity 72.7%, and specificity 75.6%). ROC analysis showed that the NLR at the cut-off value of 7,5 correlated with the severity of COVID-19 (AUC 0,912, sensitivity 77,3%), positive predictive value 73,9%, negative predictive value 87,5%). EAT density and NLR could predict severity in ACS with COVID-19 patients.

Keywords: epicardial adipose tissue, neutrophil to lymphocyte ratio, acute coronary syndrome, COVID-19, severity

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN SAMPUL .....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
UCAPAN TERIMAKASIH .....	v
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Pertanyaan Penelitian .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1. Tujuan umum .....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1. Manfaat teori .....	6
1.4.2. Manfaat implikasi klinik .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7

2.1.	Sindrom Koroner Akut .....	7
2.2.	Coronavirus Disease 2019 .....	9
2.3.	Hubungan COVID-19 dengan Sindrom Koroner Akut .....	15
2.4.	Parameter Laboratorium pada COVID-19.....	22
2.5.	Hubungan Limfosit dan Sindroma Koroner Akut.....	24
2.6.	Hubungan Neutrofil dan Sindroma Koroner Akut.....	27
2.6.1.	Neutrofil Limfosit Rasio sebagai Biomarker Inflamasi .....	28
2.6.2.	Peran Limfosit.....	29
2.6.3.	Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) pada Covid-19 .....	30
2.7.	Epicardial Adipose Tissue .....	31
BAB III KERANGKA DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....		35
3.1.	Kerangka Teori .....	35
3.2.	Kerangka Konsep .....	36
3.3.	Hipotesis Penelitian .....	36
BAB IV METODE PENELITIAN .....		37
4.1.	Desain Penelitian.....	37
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
4.3.	Populasi Penelitian .....	37
4.4.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	37
4.5.	Jumlah Sampel .....	37
4.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
4.6.1.	Kriteria inklusi.....	38
4.6.2.	Kriteria eksklusi.....	38
4.7.	Cara Kerja.....	38
4.7.1.	Subjek penelitian .....	38
4.7.2.	Prosedur penelitian.....	38
4.8.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	39

4.9. Metode Analisis .....	42
4.10. Pertimbangan Etik .....	42
4.11. Kontrol Kualitas.....	42
4.12. Skema Alur Penelitian .....	43
BAB V HASIL PENELITIAN .....	44
5.1. Karakteristik Penelitian .....	44
5.2. Karakteristik Subjek Penelitian .....	44
5.3. Analisis Hubungan Densitas Lemak Epikardial dengan Severitas COVID-19...47	
5.4. Analisis Hubungan Nilai NLR dengan Severitas COVID-19.....49	
5.5. Analisis Hubungan Densitas Lemak Epikardial dengan Nilai NLR.....51	
BAB VI PEMBAHASAN .....	54
BAB VII PENUTUP .....	58
7.1. Ringkasan .....	58
7.2. Kesimpulan .....	58
7.3. Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA .....	59
LAMPIRAN .....	64

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
1. Spektrum dari acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) .....	15
2. Kelainan biomarker pada pasien COVID-19 dengan penyakit sistemik berat dan potensi biomarker baru .....	22
3. Perubahan hematologi pada pasien COVID-19 .....	23
4. Karakteristik sampel .....	45
5. Profil klinis subjek penelitian .....	46
6. Uji normalitas variabel numerik .....	47
7. Analisis bivariat densitas lemak epikardial dengan severitas COVID-19 .....	48
8. Area under curve densitas lemak epikardial terhadap severitas COVID-19 pasien infark miokard akut.....	48
9. Analisis bivariat nilai NLR dengan severitas COVID-19.....	50
10. Area under curve nilai NLR terhadap severitas COVID pasien infark miokard akut .....	50
11. Analisis bivariat densitas lemak epikardial dengan nilai NLR .....	53
12. Analisis bivariat densitas lemak epikardial dengan nilai NLR .....	53

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Alur Diagnostik SKA .....	8
2. Skema virus corona.....	11
3. Peran penting ACE2 dalam regulasi invasi virus di sel yang mengekspresikan ACE .....	12
4. Skema fungsional sistem renin-angiotensin .....	13
5. Spektrum dari acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) cardiovascular syndrome (ACovCS) .....	16
6. Mekanisme Potensi Efek Akut Infeksi Virus pada Sistem Kardiovaskular .....	17
7. Mekanisme potensial cedera miokard pada acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) cardiovascular syndrome .....	18
8. Keterlibatan kardiovaskular dalam COVID-19, manifestasi kunci dan mekanisme hipotetis .....	21
9. Teori “inverted pyramid model” untuk menjelaskan respon imunoinflamasi pada pasien dengan sindroma koroner akut .....	26
11. Cedera jantung berhubungan dengan SARS-CoV-2 dan peran EAT .....	33
12. Kurva analisis ROC densitas lemak epikardial sebagai prediktor severitas COVID-19 .....	49
13. Kurva analisis ROC nilai NLR sebagai prediktor severitas COVID-19 .....	50
14. Scatter plot korelasi antara densitas lemak epikardial atrioventrikular dekstra dan nilai NLR .....	51
15. Scatter plot korelasi antara densitas lemak epikardial atrioventrikular sinistra dan nilai NLR.....	52
16. Scatter plot korelasi antara densitas lemak epikardial interventrikular dan nilai NLR .....	52

## DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. Rekomendasi persetujuan etik.....	64
2. Statistik .....	65

## DAFTAR SINGKATAN

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 pektoris tidak stabil
ARBs	Angiotensin receptor blockers
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartate aminotransferase
AT1R	Angiotensin 1 receptor
AV	Atrioventrikular
AVD	Atrioventrikular dekstra
AVS	Atrioventrikular sinistra
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	Cardiovascular 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
IP	Interferon inducible protein
IV	Interventrikular
LAD	Left anterior descending
LDH	Lactate dehydrogenase
MACE	Major adverse cardiac event
Mas-R	Mas receptor
MCP	Monocyte chemoattractant protein
MIP	Makrofag inflammation protein
MLR	Monocyte–lymphocyte ratio.
MOF	Multi organ failure
NEP	Endopeptidases
NK	Natural killer
NLR	Neutrophil-Lymphocyte Ratio
NSTE-ACS	Non-ST segment elevation acute coronary syndrome

NSTEMI	Non-ST elevation myocardial infarction
PARP	Poly ADP-ribose polymerase
PCT	Procalcitonin
PLR	Platelet-Lymphocyte Ratio
PT	Prothrombin time
RAAS	Renin–Angiotensin–Aldosterone System
RNA	Ribonucleic acid
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
SKA	Sindrom koroner akut
STEMI	ST elevation myocardial infarction
TMPRSS2	Transmembrane serine protease 2
TNF	Tumor necrosis factor
WBC	White blood cell
WHO	World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskular sampai saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan global (Rilantono dan Rahajoe, 2014). Data yang diperoleh dari World Health Organization (2017) menyebutkan angka kematian oleh karena penyakit kardiovaskular (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 pectoris 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 (Jan *et al.*, 2016). 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* (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 pernafasan, COVID-19 juga dilaporkan meningkatkan insidensi morbiditas dan mortalitas 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 pericardium 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 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). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kasus pasien, Covid-19 yang parah cenderung memiliki NLR yang lebih tinggi sehingga NLR bisa menjadi prediktor mortality pada pasien Covid-19 yang dirawat di RS (Yuwei *et al.*, 2020)

Berdasarkan bukti yang berkembang, obesitas khususnya lemak visceral, memiliki peran yang tidak dapat disangkal dalam mempengaruhi 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 (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, peneliti mencoba untuk membuktikan, apakah terdapat hubungan antara volume dan densitas EAT dengan nilai NLR pada pasien

COVID-19 disertai sindroma koroner akut (SKA). Diharapkan bahwa temuan penelitian ini akan memberikan wawasan tentang identifikasi penanda prognostik baru 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 Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) dan densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19?

Berdasarkan pertanyaan penelitian, berikut ini beberapa sub pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana gambaran densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19?
2. Bagaimana gambaran Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19?
3. Bagaimanakah hubungan densitas lemak epikardial dengan Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

1. Mengetahui hubungan antara Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) dan densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui Gambaran Densitas Lemak Epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19.
2. Mengetahui Gambaran Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19.
3. Mengetahui Hubungan antara Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) dan densitas lemak epikardial dengan pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19?

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat teori**

Penelitian bermanfaat mengetahui informasi Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) dan densitas lemak epikardial pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan pneumonia COVID-19

### **1.4.2. Manfaat implikasi klinik**

Penelitian ini sangat bermanfaat bagi para dokter secara umum dan khususnya bagi dokter spesialis jantung untuk menentukan apakah peningkatan densitas lemak epikardial berkorelasi dengan peningkatan Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR). Pemeriksaan densitas lemak epicardial diperiksakan pada pemeriksaan CT scan Thorax dan NLR ini diperiksakan pada pemeriksaan darah rutin pasien dengan COVID-19 sehingga data lebih mudah diperoleh, praktis dan tidak memerlukan biaya tambahan untuk pemeriksaannya.

## BAB II

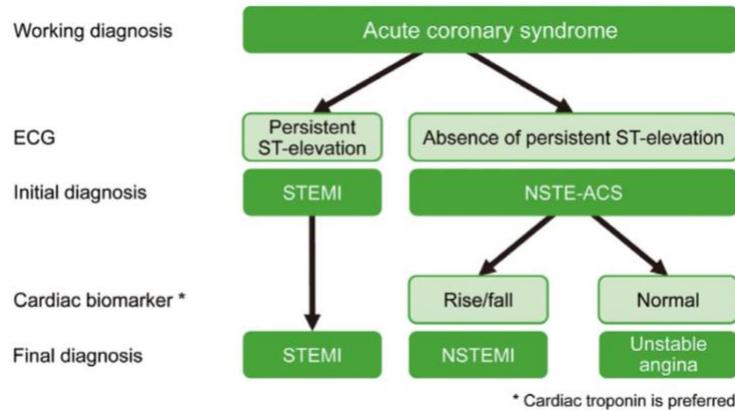
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 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 intrakoroner 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; NSTEMI-ACS, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Sebagian besar pasien SKA menggambarkan ketidaknyamanan dada yang dalam, tidak terlokalisasi dengan baik, dan berpotensi menjalar ke lengan kiri, rahang, atau leher. Ketidaknyamanan biasanya berkepanjangan (> 20 menit) dan mungkin tidak berkurang dengan istirahat dan/atau nitroglicerine. 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).

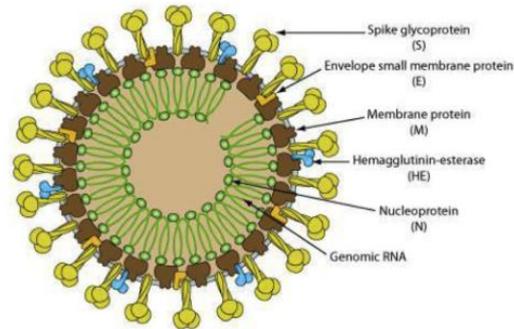
## **2.2. Coronavirus Disease 2019**

*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) di antara 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 50e30orderas S, E, M, dan N5. 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. Di antara 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. Dengan adanya tunica mycin coronavirus tumbuh dan menghasilkan spikeless, virus noninfectious yang mengandung M tetapi tanpa S (Mousavizadeh and Ghasemi, 2020).



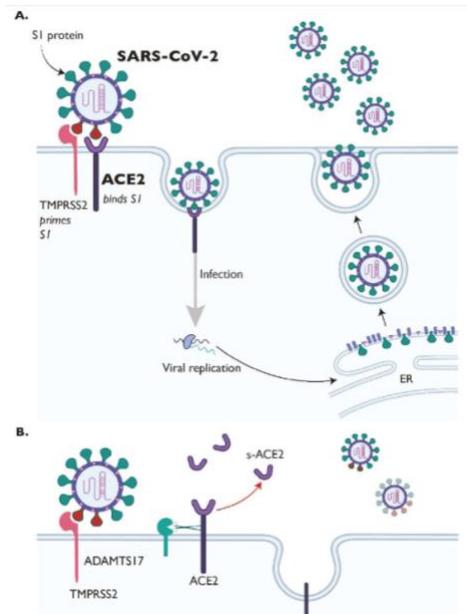
**Gambar 2. Skema virus corona**

(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).

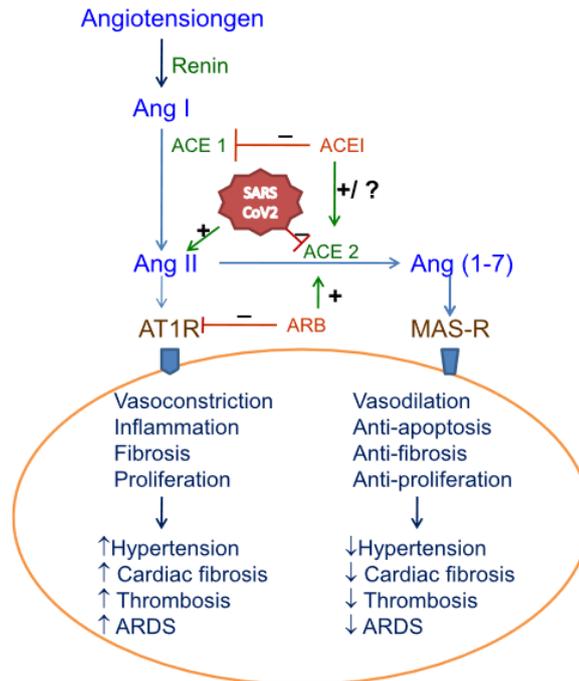
SARS-CoV-2 (COVID-19) berikatan dengan ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) dengan Spike-nya dan memungkinkan COVID-19 memasuki dan menginfeksi sel. Agar virus dapat masuk sepenuhnya ke dalam sel setelah proses awal ini, spike protein harus dipancing oleh enzim yang disebut protease. Mirip dengan SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) menggunakan proteasecall 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 2.). 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**  
(Mousavizadeh and Ghasemi, 2020)

ACE2 diekspresikan di paru-paru, sistem kardiovaskular, usus, ginjal, sistem saraf pusat dan jaringan adiposa. ACE2 adalah peptida kunci dari sistem renin-angiotensin (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 [36]. 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 infeksius tetap ringan atau asimtomatik, 15% parah dan 5% kasus infeksius 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 sindrom gangguan pernapasan akut (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 mempengaruhi hati dan saluran pencernaan, dengan indikasi seperti diare, muntah dan sakit perut (Das, 2020).

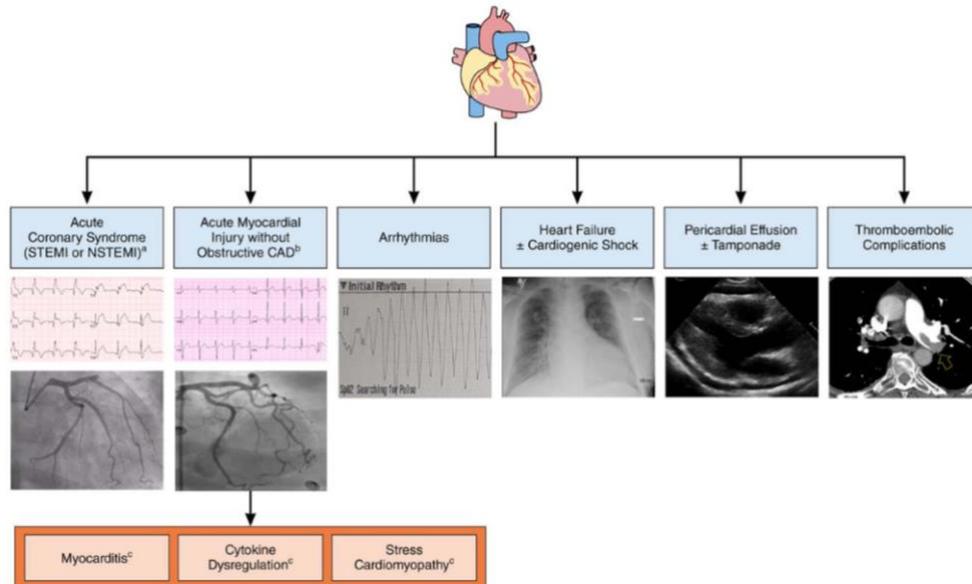
Gambaran klinis COVID-19 terdokumentasi dengan baik, dan paling umum termasuk demam, dispnea, anosmia, dan perubahan rasa, bersama dengan mialgia, kelelahan, dan batuk nonproduktif. Tanda / gejala tambahan, seperti anoreksia, pedal akro-iskemia ("COVID-toes"), diare, dan sakit tenggorokan, juga telah 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 *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), peradangan sistemik, dan trombosis yang meluas, terutama di paru-paru (Christensen *et al.*, 2020).

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

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

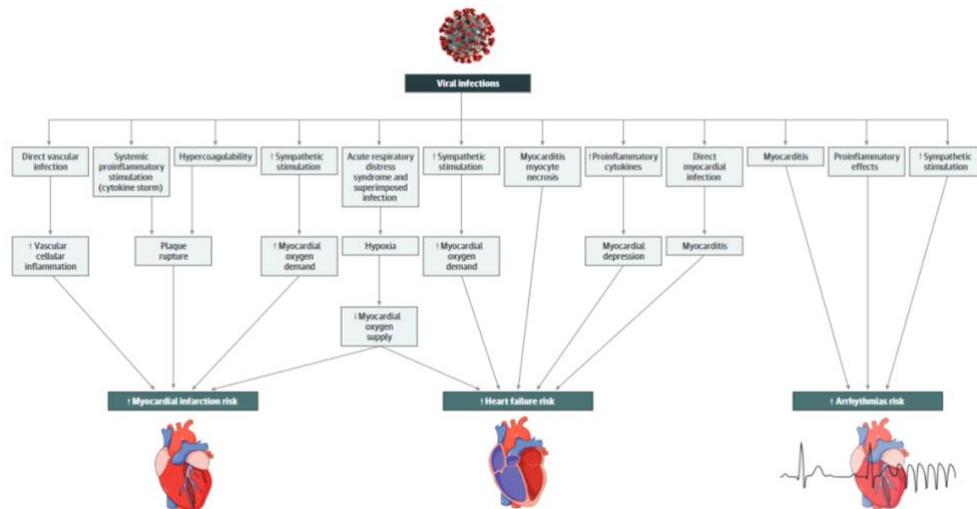


**Gambar 5. Spektrum dari acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) cardiovascular syndrome (ACovCS)**  
(Hendren *et al.*, 2020)

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 postmortem 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).

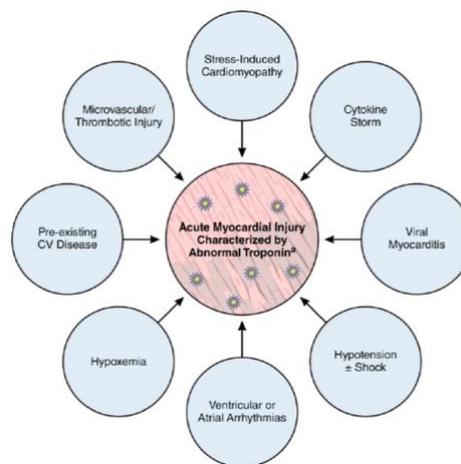


**Gambar 6. Mekanisme Potensi Efek Akut Infeksi Virus pada Sistem Kardiovaskular**  
(Madjid *et al.*, 2020)

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).

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, di antara 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. Di antara 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 cTnI 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).



**Gambar 7. Mekanisme potensial cedera miokard pada acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) cardiovascular syndrome**  
(Hendren *et al.*, 2020)

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

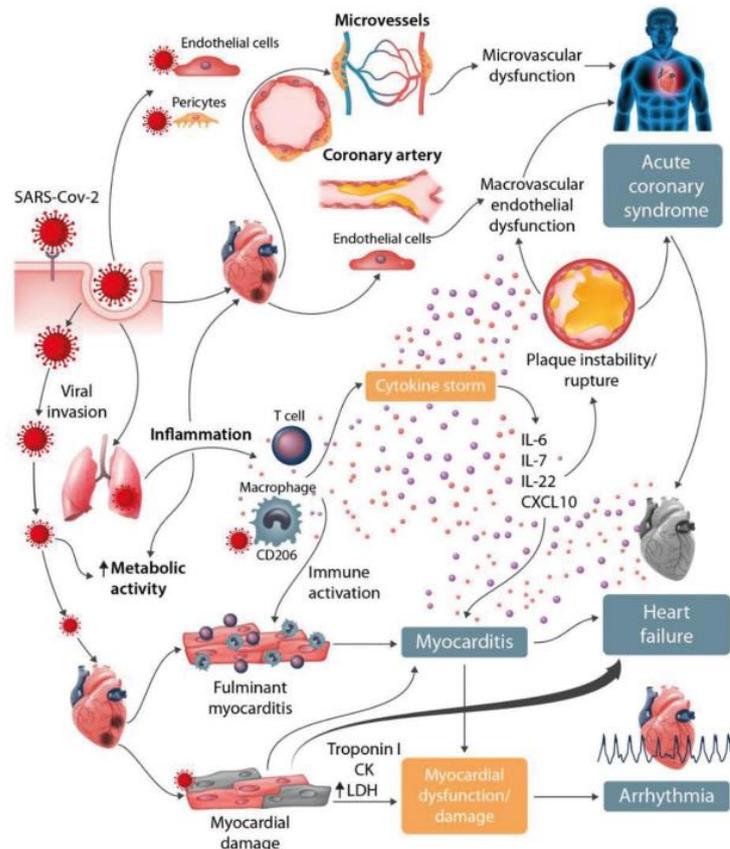
Mekanisme yang mendasari hubungan antara infeksi saluran pernapasan dan SKA adalah keadaan pro-inflamasi. Berbagai patogen sebagai penyebab dan memiliki peran penting untuk terjadinya proses inflamasi yang dapat memicu SKA. Plak aterosklerotik mengandung sel inflamasi yang berproliferasi dan melepaskan 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. Angiotensin-converting enzyme 2 (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 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. Respons 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  $4000 \text{ mm}^3$ ), 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 mereka 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 trombosit 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

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dihitung dari jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut dari hitung darah lengkap, merupakan penanda potensial dari respons inflamasi sistemik. NLR merupakan penanda inflamasi yang dapat memprediksi prognosis buruk, bahkan berisiko meninggal pada pasien (Ghahramani *et al.*, 2020; Ponti *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020). NLR merupakan faktor prediktif yang berguna untuk kemungkinan penyakit kritis. NLR bekerja lebih baik dalam prediksi awal kejadian kondisi kritis (Liu, Zhang and He, 2020). Selain itu, NLR telah diidentifikasi dalam meta-analisis sebagai penanda prognostik pasien. Untuk pasien COVID-19, NLR telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk penyakit berat. Lima puluh (75,8%) pasien dengan perkembangan penyakit selama rawat inap memiliki NLR  $\geq 2,973$ , yang mungkin menunjukkan tingkat keparahan infeksi COVID-19.

Sebuah studi retrospektif dengan sampel 93 pasien menyatakan bahwa NLR adalah parameter yang dapat memengaruhi prognosis penyakit COVID-19 ke arah pemburukan. Pada studi ini dilakukan pembagian kelompok antara infeksi COVID-19 akut dan kronik, didapatkan nilai NLR pada pasien infeksi kronik (69 pasien) lebih rendah daripada pasien infeksi akut (24 pasien). Rerata nilai NLR pasien infeksi akut adalah 20,7 dan pasien infeksi kronik adalah 4,8. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai NLR berhubungan dengan luaran klinis pasien COVID-19 dan peningkatan nilai NLR dapat dijadikan parameter prognostik independen untuk pasien dengan infeksi COVID-19 (Yang *et al.*, 2020).

Analisis peningkatan NLR sebagai faktor independen untuk hasil klinis COVID-19 yang buruk, yang dikonfirmasi oleh meta-analisis yang melaporkan bahwa nilai NLR meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19 yang berat. Peningkatan NLR mungkin karena ekspresi sitokin inflamasi yang tidak teratur, peningkatan abnormal neutrofil densitas rendah patologis dan peningkatan regulasi gen yang terlibat dalam jalur kematian sel limfosit, yang disebabkan oleh mekanisme infeksi SARS-CoV-2 (Ponti *et al.*, 2020).

## **2.5. Hubungan Limfosit dan Sindroma Koroner Akut**

Nilai dari jumlah leukosit total untuk diagnosis infark miokard telah lama diakui. Biasanya peningkatan jumlah leukosit total dapat disebabkan oleh peningkatan kadar kortisol selama reaksi stres akut. Pada infark miokard, tetapi tidak pada APTS, diferensial leukosit sering didapati peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit.

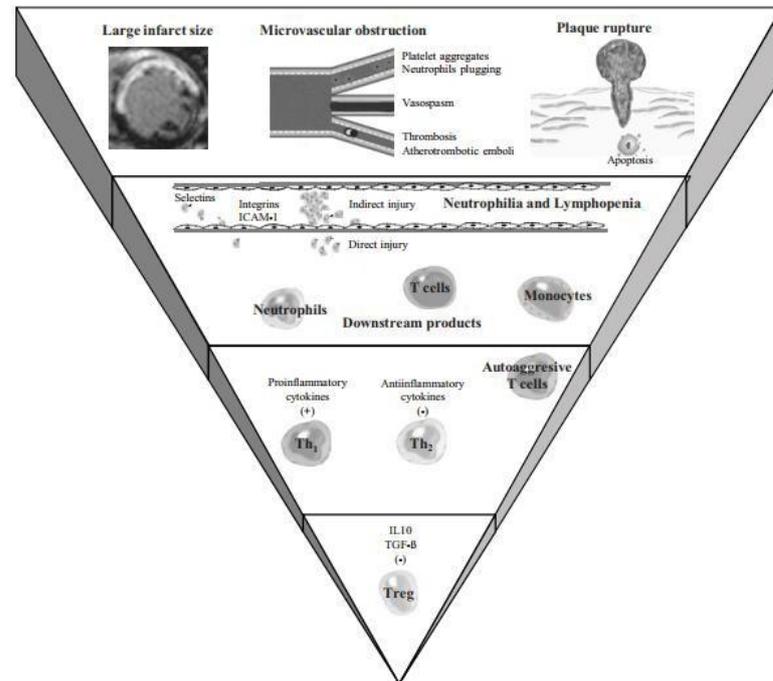
Perubahan ini menyebabkan limfopenia dan granulosis relatif, sering tanpa peningkatan jumlah leukosit total (Thomson et al. 1995).

Jumlah neutrofil yang tinggi dan limfosit yang rendah adalah temuan laboratorium yang lazim pada respon inflamasi akut. Limfopenia diketahui terjadi sebagai efek langsung dari peningkatan kadar serum hormon kortisol dan katekolamin yang terjadi sewaktu respon stres sistemik. Pergeseran diferensial leukosit ke persentase limfosit terjadi akibat: a) peningkatan apoptosis limfosit; b) *down-regulation* dari proliferasi dan diferensiasi limfosit; dan c) redistribusi limfosit dalam sistem limfopoietik (Nunez et al. 2011).

Peningkatan apoptosis limfosit biasanya dapat dijumpai pada proses penuaan, dan penyakit dimana proses inflamasi mempunyai peran penting seperti sindroma koroner akut, gagal jantung, dan sepsis. Biasanya limfopenia terjadi akibat apoptosis, dimana terjadi peningkatan sensitivitas dari CD4+ dan CD8+ terhadap apoptosis yang diinduksi oleh *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Apoptosis limfosit juga terjadi pada lesi aterosklerosis dan merupakan mekanisme penting untuk terjadinya pembentukan plak aterosklerosis dan akhirnya berkontribusi terhadap pertumbuhan plak, inti lipid, ruptur plak, dan trombosis. Pada sindroma koroner akut, aktivasi dari sistem imun lokal disertai dengan proses apoptosis limfosit ini biasanya disebabkan oleh aktivasi sel T oleh antigen pada sindroma koroner akut. Hal ini dapat dibuktikan dengan meningkatnya HLA-DR CD69 dan Fas yang menyebabkan apoptosis spontan. Aktivasi sel T yang menyimpang ini terjadi akibat terganggunya proses regulasi sel T regulator (Treg) CD4+CD25+ yang bertugas untuk mempertahankan toleransi dan supresi terhadap respon imun yang berlebihan dan menyimpang (Nunez et al. 2011).

Hilangnya regulasi dari sistem imun oleh beberapa sel T regulatori yang terletak dibawah piramida terbalik imajiner yang menginduksi efek proinflamasi dengan meningkatkan aktivitas sel T *helper 1* dan sel autoagresif dan menurunkan aktivitas sel T *helper 2*. Pada bagian atas dari piramida ini, peningkatan ekspresi selectins, integrins dan molekul adhesi berakibat pada pergerakan, adhesi, dan migrasi neutrofil melewati dinding endotel yang berakibat pada kerusakan langsung dan tidak langsung (sumbatan neutrofil). Aktivasi sel monosit dan sel T memperburuk obstruksi mikrovaskuler dengan mempromosikan agregasi trombosit, sumbatan neutrofil, vasospasme dan trombosis. *Monocyte-derived proteases* dan apoptosis sel limfosit T dapat memperburuk sindroma koroner akut dengan cara melemahkan *fibrous cap* dari plak aterosklerosis. Gabungan dari proses diatas yang menyebabkan neutrofilia dan limfopenia (Nunez et al. 2011).

Jumlah limfosit relatif secara signifikan terkait dengan kelangsungan hidup pasien dengan PJK stabil yang diketahui ataupun dicurigai. Di mana, jumlah limfosit relatif didefinisikan sebagai total jumlah limfosit dibagi dengan total leukosit dikalikan 100 (Ommen et al. 1997).



Gambar 9. Teori "inverted pyramid model" untuk menjelaskan respon imunoinflamasi pada pasien dengan sindroma koroner akut

(Nunez et al. 2011)

Jumlah limfosit yang rendah, sebagaimana dinilai dalam 24 jam pertama pada saat pasien masuk ke unit perawatan koroner, merupakan nilai prediktif independen untuk kejadian koroner berikutnya pada populasi pasien dengan angina pectoris yang tidak stabil (APTS) (Zouridakis, Garcia-Moll, and Kaski 2000). Jumlah limfosit yang rendah secara independen dan signifikan terkait dengan SKA dan bisa digunakan sebagai prediktor untuk prognosis yang lebih buruk. Karena tes ini tersedia secara luas dan tidak mahal, mungkin dapat membantu untuk pemilihan pasien untuk intervensi yang lebih agresif (Bian et al. 2010).

## 2.6. Hubungan Neutrofil dan Sindroma Koroner Akut

Neutrofil secara lebih spesifik telah diketahui sebelumnya memiliki peranan yang penting pada progresifitas dan instabilitas plak aterosklerosis, peningkatan neutrofil pada presentasi awal pasien SKA juga didapatkan berhubungan dengan angka gagal jantung. Neutrofil merupakan sel yang besar dan kaku yang melakukan adhesi dengan endotel kapiler sehingga mencegah reperfusi dari kapiler yang mengalami iskemia, sel tersebut juga akan melepaskan beberapa autokoid yang akan menginduksi vasokonstriksi serta agregasi trombosit seperti thromboksan-B<sub>2</sub>, leukotriene-B<sub>4</sub> metabolit asam arakhidonat, mieloperoksidase, elastase serta beberapa enzim hidrolitik yang berpengaruh terhadap stabilitas plak aterosklerosis seperti asam phosphatase. Pada saat terjadinya iskemia, neutrofil akan berkumpul di daerah yang mengalami iskemia dan daerah yang mengalami reperfusi akan melepaskan enzim proteolitik atau Reactive Oxygen Species (ROS) dan merusak miosit disekitarnya. Patofisiologi lain disebutkan bahwa neutrofil dapat memperberat iskemik miokard dan memperluas area infark dengan mekanisme oklusi mikrovaskular (Oncel RC *et al*, 2015)

Peningkatan hitung jenis neutrofil diketahui berhubungan dengan tingginya MACE pada pasien dengan IMA-ST. dan penyakit pembuluh darah arteri perifer. Khususnya pada pasien dengan IMA-ST didapatkan kesesuaian antara peningkatan hitung neutrofil dengan luas nya daerah miokardium yang mengalami nekrosis. Peran neutrofil pada proses aterosklerosis telah dijelaskan pada beberapa penelitian dengan penelitian terkini menunjukkan keterlibatan yang kuat neutrofil pada beberapa tahap dari proses aterosklerosis, mulai dari proses inisiasi hingga rupturnya plak. Kondisi hiperkolesterolemia menyebabkan terjadinya neutrofilia melalui peningkatan granulopoiesis, mobilisasi dari sumsum tulang dan menurunkan klirens (Ahmad TM, *et al*, 2010).

Lebih lanjut lagi, peningkatan ekspresi dari beberapa molekul adhesi seperti selektin dan integrin akibat deposisi kolesterol pada dinding pembuluh darah beserta beberapa sitokin dan kemokin akan menyebabkan migrasi neutrofil ke endotel. Setelah melakukan migrasi ke dinding pembuluh darah, neutrofil akan mengeluarkan efek proinflamasi dan efek aterogenik dengan interaksi pada beberapa sel seperti trombosit, monosit dan makrofag. Kondisi inflamasi tinggi yang dihasilkan oleh jalur ini akan menyebabkan plak aterosklerosis tidak stabil dan mudah rupture (Azab B *et al*, 2008).

### 2.6.1. Neutrofil Limfosit Rasio 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. Salah satu respons fisiologis pada sistem imunitas terhadap inflamasi sistemik adalah peningkatan jumlah neutrofil serta penurunan jumlah limfosit. Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) telah dilaporkan memiliki peranan yang besar dalam menunjukkan status inflamasi pada pasien. NLR adalah jumlah neutrofil yang dibagi dengan jumlah limfosit. Dibawah tekanan fisiologis, jumlah neutrofil meningkat, sementara jumlah limfosit menurun. NLR menggabungkan kedua perubahan ini, menjadikannya lebih sensitif daripada hanya neutrophil atau limfosit saja. Inflamasi disebabkan salah satunya oleh karena infeksi. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, dengan demikian hal ini menyebabkan imbalance dari respon imun. Oleh karena itu, biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor yang potensial dalam prognosis dari pasien COVID-19. (Yang *et al*, 2020)

Rasio neutrofil-limfosit merupakan salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistematis yang secara luas digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien dengan pneumonia oleh karena virus. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk (Lagunas-rangel, 2020). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dan usia secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit. Peningkatan usia dan rasio neutrofil-limfosit dapat dipertimbangkan sebagai biomarker yang independen dalam mengindikasikan outcome yang buruk (Yang *et al*, 2020).

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (Reactive Oxygen Species) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, faktor nekrosis tumor, granulocyte colony stimulating factor, dan interferon-gamma factors, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. Di

samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrophil-limfosit memicu progresivitas COVID-19 (Yang *et al*, 2020)

### **2.6.2. Peran Limfosit**

Limfopenia disebabkan karena peningkatan kortisol endogen yang terjadi selama stress akut SKA dan hal ini dapat menjadi penanda biologis awal pada kondisi tersebut. Penelitian yang dilakukan oleh Blum dkk25 menemukan penurunan CD4+ dan rasio CD4+/CD8+ pada pasien-pasien yang mengalami IMA, dan selanjutnya pada kelompok pasien dengan CD4+ paling rendah dan kemudian tidak kembali normal memiliki risiko yang lebih besar terjadinya reinfark dan kematian. Penurunan yang bermakna dari CD4+ setelah IMA berhubungan dengan ejeksi fraksi yang rendah dan luas nya daerah infark. Penelitian terkini oleh Mor dkk26 mendapatkan penurunan jumlah dan fungsi dari sel T regulator selama fase akut SKA yang disebabkan karena peningkatan LDL yang teroksidasi, hal ini juga berhubungan dengan instabilitas plak aterosklerosis.

Penelitian lain khususnya tentang hitung jenis limfosit mendapatkan bahwa hitung limfosit yang rendah berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi dan luaran kejadian kardiovaskular yang buruk pada pasien dengan nyeri dada, PJK stabil, angina pektoris tidak stabil dan gagal jantung kronik. Mekanisme yang mendasari peran dari limfosit yang rendah dan luaran yang buruk masih belum jelas, kondisi hitung jenis limfosit yang rendah tersebut menggambarkan stres fisiologis yang tinggi melalui pelepasan kortisol (setelah kondisi akut seperti IMA) dan disregulasi respons inflamasi. Sel limfosit T memiliki sifat yang unik dalam beberapa pembagian subset, diketahui beberapa subtype akan meningkatkan dan beberapa yang lain mengendalikan respons inflamasi dan sistem imunitas (Azab B *et al*, 2008).

Sel T-regulator termasuk di dalamnya CD4+, CD25+ telah diketahui pada hewan coba memiliki peran menghambat proses aterosklerosis. Sel T-regulator akan menyebabkan peningkatan aktivasi interleukin 10 (IL-10) yang merupakan sitokin inhibitor dan juga transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) yang akan menurunkan

akumulasi plak aterosklerosis. Sel-sel T-regulator tersebut juga berperan pada transisi T-helper 1 (TH1) menjadi T-helper 2 (TH2) dan meningkatkan respons Sel B serta menghambat respons pro atherogenik dari sel TH1. Respons dari sel B diketahui memiliki efek ateroprotektif pada beberapa penelitian terhadap hewan coba. Penelitian lebih lanjut pada manusia menunjukkan peningkatan subset TH1 pada pasien dengan aterosklerosis berat dan angina tidak stabil, disertai dengan peningkatan interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dan penurunan TGF- $\beta$  dan IL-10 menunjukkan penurunan aktifitas pada sel T-Reg. Penelitian-penelitian lain pada tikus menunjukkan penurunan CD31 dari sel T sebagai dasar dari pembentukan plak trombosis. Terapi pengganti yang dilakukan terhadap CD31 menunjukkan perbaikan yang signifikan pada proses aterosklerosis. CD31 Sel T mewakili < 20% dari seluruh sel limfosit yang beredar sistemik, berkurang sesuai pertambahan usia, dan secara in-vitro diketahui berperan pada aktivasi sel-T (Azab B *et al*, 2008).

### **2.6.3. Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) pada Covid-19**

Keunggulan dari NLR sebagai prediktor yang didapatkan dari beberapa penelitian dapat dijelaskan karena NLR tidak dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti di antaranya dehidrasi atau aktifitas fisik. Hal lain yang penting adalah NLR merupakan rasio dari jalur sistem imunologi yang berbeda dan saling melengkapi, mengintegrasikan peran neutrofil yang bertanggung jawab terhadap reaksi inflamasi nonspesifik dan limfopenia yang merupakan penanda stress fisiologis yang berat serta kondisi tubuh yang buruk yang telah dijelaskan sebelumnya. Sehingga NLR akan menggambarkan dua jalur sistem imunologi yang penting dan bersifat prediktif dibandingkan hanya sebagai parameter saja.

Penelitian terbaru dari Yuwei *et al* menunjukkan bahwa kasus pasien, Covid-19 yang parah cenderung memiliki NLR yang lebih tinggi sehingga NLR bisa menjadi prediktor mortality pada pasien Covid-19 yang dirawat di RS.

Nilai NLR diperoleh dengan cara membagi diff neutrofil dibagi dengan diff limfosit. Untuk mendiagnosis Covid-19 nilai NLR mempunyai batas *cut off* yaitu 3,13. Pada sebuah penelitian yang dilakukan di Beijing Ditan Hospital, dalam beberapa kasus pasien penderita Covid-19, nilai hitung jenis neutrofil meningkat secara signifikan. Sedangkan nilai hitung jenis limfosit, kadar natrium dan klorin serum cenderung lebih rendah dan laju infeksi bakteri meningkat secara signifikan. Pasien yang memiliki resiko

kematian yang disebabkan Covid-19 sebagian besar adalah usia lanjut. Dalam penelitian tersebut, rata-rata pasien parah di dominasi usia diatas 50 tahun. Penurunan jumlah limfosit terkait perkembangan penyakit, disarankan peneliti untuk menjadikannya sebagai acuan diagnosis. Selanjutnya, menurut NLR dan stratifikasi usia, insidensi orang sakit parah dengan  $NLR \geq 3,13$  dan berusia lebih dari 50 tahun adalah 50%. Dan 9,1% pada usia lebih dari 50 tahun dengan nilai  $NLR < 3,13$ . Selain itu perlu diperhatikan jika nilai hitung limfosit absolut atau ALC mengalami penurunan. Pada skrining ataupun diagnosis nilainya berkisar  $<1500\mu L$ .

## 2.7. Epicardial Adipose Tissue

EAT adalah lemak visceral yang aktif secara metabolik, dianggap sebagai penanda baru peradangan. EAT terletak di antara 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 di antara depot lemak viseral dan menampilkan sifat metabolik, termogenik, dan mekanis. Sindrom metabolik, adipositas viseral, dan kelainan jantung seperti penyakit arteri koroner dikaitkan dengan peningkatan 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

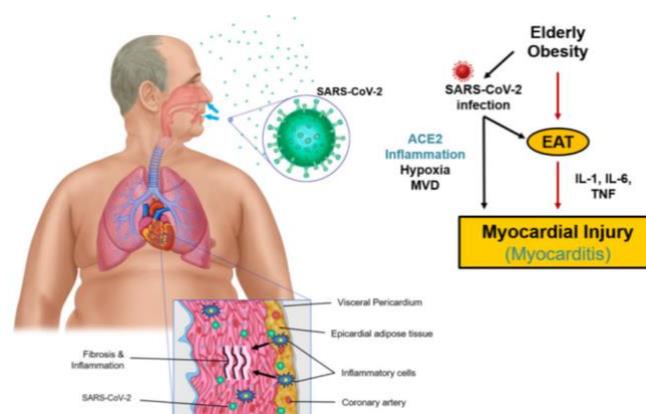
sebagai reseptor ligan masuk dari COVID-19. Penurunan regulasi sistem ACE2 miokard dapat memediasi peradangan miokard. Kehadiran ACE2 dalam EAT selanjutnya membuat depot lemak visceral ini menjadi pemain potensial dalam inflamasi miokard. Menariknya, penurunan ACE2 telah dikaitkan dengan inflamasi EAT. 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 sistem renin-angiotensin (RAS) yang diaktifkan. Jaringan adiposa adalah target potensial untuk penguatan kekebalan lebih lanjut oleh patogen eksternal seperti virus (Malavazos *et al.*, 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 EATV secara signifikan lebih besar pada pasien COVID-19 dengan cedera miokard dibandingkan mereka yang tidak mengalami cedera miokard. Kedua,  $137,1 \text{ cm}^2$  adalah titik potong optimal EAT untuk memprediksi cedera miokard di rumah sakit. Ketiga, EAT di atas  $137,1 \text{ cm}^2$  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 epikardial (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 10.) (Kim, 2020).



**Gambar 10. Cedera jantung berhubungan dengan SARS-CoV-2 dan peran EAT**

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

Epicardial Adipose Tissue (EAT) atau lemak perikardeal 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).