

**DAMPAK INFEKSI SARS-CoV-2 TERHADAP PEMBENTUKAN PLAK
ATEROMA PADA ATEROSKLEROSIS**

SKRIPSI

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan sebagai
Sarjana Terapan Kesehatan**



**Oleh :
Syifa Awalia
09160513N**

**PROGRAM STUDI D-IV ANALIS KESEHATAN
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi :

**DAMPAK INFEKSI SARS-CoV-2 TERHADAP PEMBENTUKAN PLAK
ATEROMA PADA ATEROSKLEROSIS**

**Oleh :
Syifa Awalia
09160513N**

Surakarta, 9 Agustus 2020

Menyetujui Untuk Ujian Sidang Skripsi

Pembimbing Utama



Prof. dr. Marsetyawan HNE S, M.Sc., Ph.D
NIDK. 8893090018

Pembimbing Pendamping



Ifandari S.Si M.Si
NIS. 01201206162166

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi :


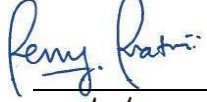


DAMPAK INFEKSI SARS-CoV-2 TERHADAP PEMBENTUKAN PLAK ATEROMA PADA ATEROSKLEROSIS

Oleh :
Syifa Awalia
09160513N

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 12 Agustus 2020

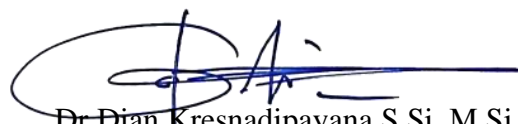
Menyetujui,

	Tanda Tangan	Tanggal
Penguji I : Dra. Dewi Sulistyawati, M.Sc NIS. 01200504012110		<u>7-09-2020</u>
Penguji II :Reny Pratiwi, M.Si., Ph.D NIDN. 0608038501		<u>24-08-2020</u>
Penguji III :Ifandari S.Si M.Si NIS. 01201206162166		<u>24-08-2020</u>
Penguji IV:Prof. dr. Marsetyawan HNE S, M.Sc., Ph.D NIDK. 8893090018		<u>27-08-2020</u>

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Setia Budi



Ketua Program Studi
D4 Analis Kesehatan



Dr. Dian Kresnadipayana, S.Si., M.Si
NIS 01201304161170

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Skripsi ini saya persembahkan khusus untuk :

Sujud syukur saya sembahkan kepada Allah SWT, atas limpah karunia-Mu yang telah menjadikan saya sebagai manusia yang senantiasa berpikir, berilmu, beriman dan bersabar dalam menjalani hidup ini. Semoga keberhasilan ini menjadi langkah awal bagi saya untuk meraih cita-cita. Ibu dan ayah tercinta yang telah memberi restu dan dukungannya, serta adik-adikku yang telah mendukung, memotivasi, serta membimbing hingga sampai saat ini.

LEMBAR PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa Skripsi Mini Review ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau pernah diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis atau yang pernah diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tugas akhir ini merupakan jiplakan dari karya ilmiah/tugas akhir orang lain maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 12 Agustus 2020

Hormat Saya,



Jyifa Awalia

NIM.09160513N

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan anugerah dan nikmat-Nya, sehingga pada saat ini penulis dapat menyelesaikan tugas akhir yang berjudul **“DAMPAK INFEKSI SARS-CoV-2 TERHADAP PEMBENTUKAN PLAK ATEROMA PADA ATEROSKLEROSIS”**. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan Diploma IV Analis Kesehatan Universitas Setia Budi. Penyelesaian Skripsi ini tidak lepas dari bantuan pihak-pihak terkait. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Bapak Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D, selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Bapak Dr. Dian Kresnadipayana, S.Si.,M.Si., selaku Ketua Program Studi D-IV Analis Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Bapak Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D, selaku pembimbing utama yang banyak memberikan masukan, arahan serta membimbing dalam menyusun Skripsi ini sehingga dapat terselesaikan tepat pada waktunya.
5. Ibu Ifandari,S.Si., M.Si, selaku pembimbing pendamping yang banyak memberikan masukan, arahan serta membimbing dalam menyusun Skripsi ini sehingga dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

6. Seluruh karyawan Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan pelayanan yang baik dan ramah kepada penulis selama kuliah di D-IV Analisis Kesehatan.
7. Tim penguji Skripsi, penulis mengucapkan terimakasih atas masukan, kritik dan saran dalam penyusunan Skripsi ini.
8. Papa Dede dan Mama Tati serta Adik-Adikku (Aini Zakiyah, Umar Mukhtar Albahari dan Fathir Muhammad Ramdhan) yang selalu memberikan doa, dukungan dan semangat sehingga penulis bisa menyelesaikan Skripsi dengan baik.
9. Sahabat-sahabatku yang selalu memberikan semangat untuk penulis dalam menyusun Skripsi ini.
10. Teman-teman D-IV Analisis Kesehatan angkatan 2016 yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan Skripsi ini.
11. Dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan Skripsi ini masih jauh dari sempurna, baik dari segi ilmiah dan pengungkapan bahasa. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi kesempurnaan Skripsi ini.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
INTISARI	xi
ABSTRACT	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II METODE PENELITIAN	6
A. Strategi Pencarian Literatur	6
B. Kriteria Jurnal	7
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	8
A. Hasil	8
B. Pembahasan	12
1. Peran Sistem Imun Bawaan Pada Aterosklerosis	23
2. Peran Sistem Imun Adaptif Pada Aterosklerosis	24
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	28
A. Kesimpulan	28
B. Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Aterosklerosis dan Kerentanan Plak **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2. Keterlibatan Kardiovaskular dalam COVID-19. **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 3. Patogenesis Sindrom Koroner Akut **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
ACS	<i>Acute Coronary Syndromes</i>
aPTT	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
A-SCAD	<i>Atherosclerotic- Spontaneous Coronary Artery Dissection</i>
CAD	<i>Coronary Acute Disease</i>
CRS	<i>Cytokine Release Syndrome</i>
CoV	<i>Coronavirus</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CSG	<i>Coronavirus Study Group</i>
CV	<i>Cardiovascular</i>
DAMP	<i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulopathy</i>
ECM	<i>Extracelullar Matrix</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MPO	<i>Mieloperoksidase</i>
NLRs	<i>Nod-Like Receptors</i>

NOD	<i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain</i>
PT	<i>Prothrombin Time</i>
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
RAGs	<i>Recombination-Activating Genes</i>
S protein	<i>Spike Glycoprotein</i>
SARS-CoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SR	<i>Scavenger Receptors</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TLRs	<i>Toll-Like Receptors</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
VSMC	<i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>
VTE	<i>Venous Thromboembolism</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

INTISARI

Awalia, Syifa., 2020. Dampak Infeksi SARS-CoV-2 terhadap Pembentukan Plak Ateroma pada Aterosklerosis. Program Studi D-IV Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyakit *Coronavirus* 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) atau disebut dengan agen penyebab pneumonia yang muncul di Kota Wuhan (Hubei, Cina) pada akhir tahun 2019. SARS-CoV-2 tidak hanya menyebabkan pneumonia tetapi memiliki implikasi besar untuk sistem kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular sebagian besar dipicu oleh adanya pembentukan plak aterosklerosis pada pembuluh darah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui dan memahami dampak infeksi SARS-CoV-2 terhadap pembentukan plak ateroma pada aterosklerosis dengan melakukan analisis *literature review*.

Hasil penelusuran beberapa jurnal dengan kriteria inklusi sebanyak 19 jurnal dijadikan sebagai data sekunder meliputi 2 jurnal nasional terakreditasi SINTA dan 17 jurnal internasional terakreditasi Scimago dan sumber database lainnya yang dilengkapi dengan DOI pada setiap artikel dengan kata kunci pencarian “SARS-CoV-2”, “Cardiovascular Disease”, “Atherosclerosis”, “Atheroma Plaque”.

Dampak infeksi SARS-CoV-2 terhadap pembentukan plak ateroma pada aterosklerosis dalam penelitian diatas adalah mengarah ke hiperaktivasi pola pro-inflamasi karena disregulasi sistem kekebalan tubuh yang dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah dilokasi plak aterosklerosis sehingga menjadi penyebab utama terjadinya *Acute Coronary Syndrome* (ACS) hingga kematian mendadak setelah pecahnya tutup fibrosa plak yang rentan.

Kata kunci: “SARS-CoV-2”, “Cardiovascular Disease”, “Atherosclerosis”, “Atheroma Plaque”

ABSTRACT

Awalia, Syifa., 2020. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Atheroma Plaque Formation in Atherosclerosis. Bachelor's Degree Program in Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Sciences, Setia Budi University of Surakarta.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a contagious disease caused by infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) or the so-called pneumonia-causing agent that emerged in Wuhan City (Hubei, China) at the end of 2019. SARS -CoV-2 not only causes pneumonia but has major implications for the cardiovascular system. Cardiovascular disease is mostly triggered by the formation of atherosclerotic plaques in the blood vessels. The purpose of this study was to determine and understand the impact of SARS-CoV-2 infection on atheroma plaque formation in atherosclerosis by conducting a literature review analysis.

The search results of several journals with inclusion criteria as many as 19 journals were used as secondary data including 2 SINTA-accredited national journals and 17 Scimago-accredited international journals and other database sources equipped with DOI on each article with the search keyword “*SARS-CoV-2*”, “*Cardiovascular Disease*”, “*Atherosclerosis*”, “*Atheroma Plaque*”.

The impact of SARS-CoV-2 infection on atheroma plaque formation in atherosclerosis in the above study is leading to hyperactivation of a pro-inflammatory pattern due to immune system dysregulation which can cause blockage of blood vessels in the atherosclerotic plaque location so that it is the main cause of Acute Coronary Syndrome (ACS) until sudden death following rupture of the susceptible fibrous cap of plaque.

Keywords: “*SARS-CoV-2*”, “*Cardiovascular Disease*”, “*Atherosclerosis*”, “*Atheroma Plaque*”

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pada akhir tahun 2019, otoritas kesehatan Tiongkok kepada *World Health Organization* (WHO) melaporkan tentang beberapa kasus pneumonia dengan penyebab yang tidak diketahui muncul di Kota Wuhan (Hubei, Cina). Kasus-kasus tersebut muncul pada sebagian besar pekerja dan orang yang tinggal di Pasar Grosir Makanan Laut. Sejak kemunculan kasus tersebut belum memiliki informasi yang jelas hingga dilaporkan pasti pada tanggal 8 Desember 2019 (Lu *et al.*, 2020). Beberapa minggu kemudian, pada Januari 2020, analisis sekuensing sampel dari saluran pernapasan bagian bawah mengidentifikasi virus novel *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) sebagai agen penyebab untuk kluster pneumonia yang telah diamati (Huang *et al.*, 2020). Pada 11 Februari 2020, Direktur Jenderal *World Health Organization* (WHO), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, menyebutkan penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 sebagai "COVID-19", dan pada 11 Maret 2020 ketika jumlah negara yang terlibat adalah 114, dengan lebih dari 118.000 kasus dan lebih dari 4000 kematian, WHO menyatakan status pandemi (Gennaro *et al.*, 2020).

Wabah virus corona yang sebelumnya (SARS-CoV, MERS-CoV) dan novel (SARS-CoV-2) dilaporkan menyebar dari orang yang terinfeksi ke orang yang tidak terinfeksi melalui kontak langsung atau tidak langsung. Infeksi SARS-CoV-2 dilaporkan ditularkan langsung dari orang ke orang seperti kebanyakan virus

pernapasan melalui kontak dekat dengan orang yang terinfeksi atau melalui *droplets* atau tetesan pernapasan (aerosol) yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Tetesan ini dapat dihirup untuk mencapai paru-paru (Helmy *et al.*, 2020). Masa inkubasi virus adalah 2-14 hari, (kebanyakan 3-7 hari). Menular selama periode latensi. SARS-CoV-2 pada awalnya dapat dideteksi 1–2 hari sebelum timbulnya gejala saluran pernapasan atas (Andreini *et al.*, 2020).

Virus dapat ditularkan secara tidak langsung melalui menyentuh permukaan atau objek yang sebelumnya terkontaminasi dengan virus dan kemudian menyentuh wajah, mata, atau mulut dan melalui rute *fecal-oral*. Pembawa tanpa gejala (selama masa inkubasi virus) dan pasien setelah pemulihan dari bentuk akut penyakit juga dianggap sebagai sumber potensial penularan virus ke orang sehat. Virus corona manusia mampu bertahan hidup pada baja, logam, kayu, aluminium, kertas, kaca, plastik, keramik, pakaian sekali pakai, dan sarung tangan bedah selama 2-9 hari. Temperatur tinggi (30⁰C) dapat mengurangi periode persistensi, sementara suhu rendah (4⁰C) meningkatkan waktu persistensi hingga 28 hari. Penularan virus secara vertikal dari ibu ke janin atau melalui ASI belum dikonfirmasi (Helmy *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 tidak hanya menyebabkan pneumonia tetapi memiliki implikasi besar untuk sistem kardiovaskular. Pasien dengan faktor risiko kardiovaskular termasuk jenis kelamin pria, usia lanjut, diabetes, hipertensi dan obesitas telah diidentifikasi sebagai populasi yang rentan dengan peningkatan angka dan tingkat keparahan ketika menderita COVID-19. Sebagian besar pasien dapat mengalami cedera jantung dalam konteks COVID-19 yang menandakan

peningkatan risiko kematian di rumah sakit. Komplikasi trombotik arteri dan vena juga yang muncul sebagai *Acute Coronary Syndromes* (ACS), *Venous Thromboembolism* (VTE), dan miokarditis berperan penting pada pasien gagal jantung akut. Sebuah penelitian besar Tiongkok menganalisis 72.314 catatan pasien yang terdiri dari 44.672 (61,8%) kasus yang dikonfirmasi, 16.186 (22,4%) kasus yang diduga, dan 889 (1,2%) kasus tanpa gejala. Di antara kasus yang dikonfirmasi dalam penelitian ini, 12,8% memiliki hipertensi, diabetes 5,3% dan penyakit kardiovaskular 4,2% (Andreini *et al.*, 2020).

Penyakit kardiovaskular sebagian besar dipicu oleh adanya pembentukan plak aterosklerosis pada pembuluh darah. Evolusi penyakit pembuluh darah melibatkan disfungsi endotel, deposisi lipid yang luas dalam intima, respon imun bawaan dan adaptif yang diperburuk, proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan matriks ekstraseluler, menghasilkan pembentukan plak aterosklerotik. Plak yang berisiko pecah memiliki inti nekrotik besar dengan tutup fibrosa tipis di atasnya yang diinfiltrasi oleh sel-sel inflamasi dan kalsifikasi difus, beberapa lesi mengalami kerusakan inti nekrotik dan meningkatkan kerentanan plak (Badimon & Vilahur, 2014).

Komplikasi trombotik dilokasi plak aterosklerosis menjadi penyebab terjadinya *Acute Coronary Syndrome* (ACS), sering terjadi setelah pecahnya tutup fibrosa plak yang rentan. Sindrom koroner akut, istilah yang mencakup infark miokard dan angina tidak stabil, terjadi sebagai akibat komplikasi trombotik di lokasi plak aterosklerotik (Bazaz *et al.*, 2013). Paparan terus menerus terhadap faktor patogen lainnya, seperti penyakit menular, peradangan subklinis kronis,

hipertensi, diabetes, stres dan merokok, berkontribusi terhadap cedera endotel (Badimon & Vilahur, 2014). Semakin banyak bukti dari studi klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa infeksi saluran pernapasan akut dapat bertindak sebagai pemicu ACS (Bazaz *et al.*, 2013). Secara mekanis, SARS-CoV-2 yang mengikuti pembelahan proteolitik *S protein* berikatan dengan enzim *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2) sebuah homolog ACE untuk memasukkan pneumosit tipe 2, makrofag, perivasktes perivaskular, dan kardiomyosit. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi dan kerusakan miokard, disfungsi endotel, disfungsi mikrovaskular, ketidakstabilan plak aterosklerosis, dan infark miokard (Guzik *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka diperlukan penelitian lebih lanjut terkait dampak infeksi SARS-CoV-2 terhadap pembentukan plak ateroma pada aterosklerosis dengan berfokus pada respon inang terhadap infeksi dan proses patogenik yang terlibat dalam aterosklerosis.

B. Perumusan Masalah

Apakah terdapat dampak infeksi SARS-CoV-2 terhadap pembentukan plak ateroma pada aterosklerosis?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui dampak infeksi SARS-CoV-2 terhadap pembentukan plak ateroma pada aterosklerosis.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Institusi Pendidikan

Review jurnal ini diharapkan dapat memberikan informasi dampak infeksi SARS-CoV-2 terhadap pembentukan plak atheroma pada aterosklerosis yang merupakan salah satu penyebab penyakit kardiovaskular sehingga dapat menerapkan pola hidup yang sehat dan dapat dimanfaatkan sebagai bahan perpustakaan dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

2. Bagi Peneliti

Review jurnal ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat, peneliti selanjutnya, dan para tenaga medis terkait dampak infeksi SARS-CoV-2 tidak hanya menyebabkan pneumonia tetapi memiliki implikasi besar terhadap sistem kardiovaskular.

