

DAFTAR ISI

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TUGAS AKHIR	i
LEMBAR PERSETUJUAN DOSEN PEMBIMBING TUGAS AKHIR	ii
LEMBAR PERSETUJUAN TIM PENGUJI TUGAS AKHIR	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACK	v
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR BAGAN	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Pertanyaan Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.4.1 Tujuan Umum	3
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Akademik	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Fibrosis Miokardium	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Anatomi dan Histologi	5

1. Struktural Jantung	5
2. Lapisan Otot jantung	6
A. Endokardium	6
B. Miokardium	7
C. Epikardium	7
3. Vaskularisasi Otot Jantung.....	9
A. Sistem Arteri.....	10
B. Sistem Vena.....	10
C. Anatomy dan Histologi Fibrosis Miokardium.....	11
2.1.3 Epidemiologi, Etiologi, dan Penyebab	12
A. <i>Reactive Interstitial Fibrosis</i>	13
B. <i>Infiltrative Interstitial Fibrosis</i>	13
C. <i>Replacement Fibrosis</i>	14
1. <i>Myocardial Infraction</i> (MI).....	14
2. <i>Pressure Overload</i>	14
3. <i>Volume Overload</i>	15
4. <i>Inflamasi dan Toxicity</i>	16
2.1.4 Patofisiologi Fibrosis Miokardium	17
A. Kardiomiopati dan Myocarditis	17
B. Sintesis, Deposisi, dan Degradasi ECM.....	19
1. Sintesis ECM.....	19
2. Deposisi ECM	19
3. Degradasi ECM.....	20
4. Aktivitas Cardiac Fibroblast	20
C. Peran sel-sel inflamasi dalam Fibrosis Miokardium.....	21
1. Makrofag	21
2. <i>Mast Cells</i>	21
3. Limfosit.....	22
D. Faktor <i>Paracrine</i> dalam Fibrosis Miokardium	22
E. Hipertropi Jantung pada Fibrosis Jantung.....	23
F. Sumber Regenerasi Fibrosis Jantung	23
1. <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	23
2. <i>Macrophages</i> dalam Regenerasi Fibrosis Jantung.....	24
3. Interaksi <i>Endothelial Cells</i> dan Fibroblasts	24
G. <i>Signaling Pathway Cardiac Fibrosis</i>	25
1. <i>TGF-β1 Signaling</i>	25
2. <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> (RAAS).....	25
3. <i>Endothelin</i> (ET).....	26

4. <i>Platelet Derived Growth Factor</i> (PDGF)	26
H. Protein Matrik Seluler yang mengatur Fibrosis Jantung.....	26
1. Tenascin-C(TN-C)	26
2. <i>Connective Tissue Growth Factor</i> (CTGF)	27
2.1.5 Gejala Klinis	27
2.1.6 Pemeriksaan Diagnostik Fibrosis Miokardium.....	28
A. <i>Echocardiography</i>	28
B. <i>Electrocardiography</i> (ECG)	29
C. <i>Myocardial Biopsy</i> dan Anatomy Postmortem	29
D. <i>Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging</i> (CMRI)	30
E. <i>Biomarkers</i>	31
2.1.7 Tata Laksana Fibrosis Miokardium	32
A. Non-Farmakologi	32
B. Farmakologi.....	32
2.1.8 Faktor Risiko Fibrosis Miokardium.....	32
A. Genetika.....	33
B. Usia.....	33
C. Lingkungan / <i>Substance Abuse</i>	33
2.1.9 Komplikasi Fibrosis Miokardium	33
2.2 COVID-19	34
2.2.1 Definisi	34
2.2.2 Epidemiologi dan Etiologi	34
A. <i>Variant of High Consequence</i> (VOHC)	35
B. <i>Variant of Concern</i> (VOC)	35
C. <i>Variant of Interest</i> (VOI)	35
D. <i>Variants being Monitored</i> (VBM)	35
2.2.3 Pathophysiology COVID-19	37
2.2.4 Gejala Klinis.....	38
2.2.5 Pemeriksaan Diagnostik COVID-19	38
2.2.6 Tata Laksana COVID-19	39
A. Isolasi dan Pemantauan	39
B. Non-Farmakologi	39

C. Farmakologi	40
2.2.7 Faktor Risiko COVID-19	40
2.2.8 Pencegahan COVID-19	41
2.2.9 Komplikasi COVID-19	41
2.3 Faktor yang mempengaruhi kejadian Fibrosis Miokardium pada masa sebelum Pandemi COVID-19	42
2.4 Faktor yang mempengaruhi kejadian Fibrosis Miokardium pada masa sesudah Pandemi COVID-19	42
2.5 Perbandingan temuan Fibrosis Miokardium pada masa sebelum dan sesudah Pandemi COVID-19 di MRI	43
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	44
3.1 Kerangka Teori	44
3.2 Kerangka Konsep	45
3.3 Hipotesis	45
3.4 Variabel	45
3.4.1 Variabel Independen	45
3.4.2 Variabel Dependen	45
3.5 Definisi Operasional	46
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	51
4.1 Desain Penelitian	51
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	51
4.2.1 Tempat Penelitian	51
4.2.2 Waktu Penelitian	51
4.3 Bahan dan Cara Penelitian	51
4.3.1 Bahan Penelitian	51
4.3.2 Cara Penelitian	52
4.4 Populasi Penelitian	52

4.5 Sampel Penelitian	52
4.6 Cara Pengambilan Sampel	52
4.7 Cara Perhitungan Sampel	53
4.8 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	54
4.8.1 Kriteria Inklusi	54
4.8.2 Kriteria Eksklusi	54
4.9 Alur Penelitian	55
4.10 Pengolahan Data	55
4.11 Uji Statistik	55
4.12 Etika Penelitian	56
4.13 Dana Penelitian	56
4.14 Jadwal Penelitian	57
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	58
5.1 Hasil Data Penelitian	58
5.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian	58
5.1.2 Hasil MRI Jantung LGE Sebelum dan Sesudah Pandemi COVID-19	63
5.1.3 Hasil Uji Statistik Temuan Perbandingan Fibrosis Miokardium MRI Jantung LGE Sebelum dan Sesudah Pandemi COVID-19	69
5.2 Pembahasan Hasil Penelitian	74
5.3 Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian	80
A. Kelebihan Penelitian	80
B. Kekurangan Penelitian	81
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	82
6.1 Kesimpulan	82
6.2 Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN.....	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Anatomi Jantung	6
Gambar 2. Lapisan-lapisan Jantung	8
Gambar 3. Diskus Interkalaris	8
Gambar 4. Purkinje Fibers (P)	9
Gambar 5. Miokardium.....	9
Gambar 6. Arteri Koroner	10
Gambar 7. Kardiovaskular Sistem	11
Gambar 8. Histologi dan Anatomi Fibrosis Miokardium	12
Gambar 9. Proinflammatory Cytokines pada Fibrosis Miokardium.....	16
Gambar 10. Fibrosis Miokardium pada Kardiomiopati	17
Gambar 11. Diagram Miokarditis pada Fibrosis Miokardium.....	18
Gambar 12. Mekanisme ECM degradasi	20
Gambar 13. Mekanisme ROS	24
Gambar 14. <i>Interstitial</i> Fibrosis Miokardium	29
Gambar 15. Massive Infiltratif pada <i>Myocyte damage</i>	30
Gambar 16. Fibrosis Miokardium pada kardiomiopati	30
Gambar 17. Fibrosis Miokardium Ventrikel Kiri	31
Gambar 18. Fibrosis setelah kejadian Miokarditis.....	31
Gambar 19. Patofisiologi COVID-19	37
Gambar 20. Komplikasi COVID-19	42

DAFTAR BAGAN

Bagan 3.1 Kerangka Teori Penelitian	44
Bagan 3.2 Kerangka Konsep Penelitian	45
Bagan 4.1 Kerangka Alur Penelitian	55



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	46
Tabel 4.1 Dana Penelitian	56
Tabel 4.2 Jadwal Penelitian	57
Tabel 5.1 Karakteristik Demografik Subjek	58
Tabel 5.2 Faktor Klinik Subjek	60
Tabel 5.3 Rincian Riwayat Penyakit Autoimun.....	62
Tabel 5.4 Rincian Riwayat Keganasan	62
Tabel 5.5 Hasil MRI Jantung LGE	63
Tabel 5.6 Hasil Diagnosis Klinis Indikasi Pemeriksaan MRI Jantung LGE	65
Tabel 5.7 Hasil Diagnosis Berdasarkan Temuan MRI Jantung LGE	65
Tabel 5.8 Rincian Miokarditis	66
Tabel 5.9 Analisa Bivariat Karakteristik Subjek Pada Sebelum dan Sesudah Pandemi COVID-19.....	69
Tabel 5.10 Hasil Analisis Bivariat Diagnosis Klinis Indikasi Pemeriksaan MRI Jantung LGE	70
Tabel 5.11 Hasil Analisis Bivariat Diagnosis Berdasarkan Temuan MRI Jantung LGE.....	70
Tabel 5.12 Analisa Perbandingan Temuan Fibrosis Miokardium pada MRI Jantung LGE periode sebelum dan sesudah Pandemi COVID-19	71
Tabel 5.13 Analisis Perbandingan Berdasarkan pola Fibrosis Periode sebelum dan sesudah Pandemi COVID-19 pada LGE tipe <i>ischemic</i>	72
Tabel 5.14 Analisis Perbandingan Berdasarkan pola Fibrosis Periode sebelum dan sesudah Pandemi COVID-19 pada LGE tipe <i>Non-Ischemic</i>	73

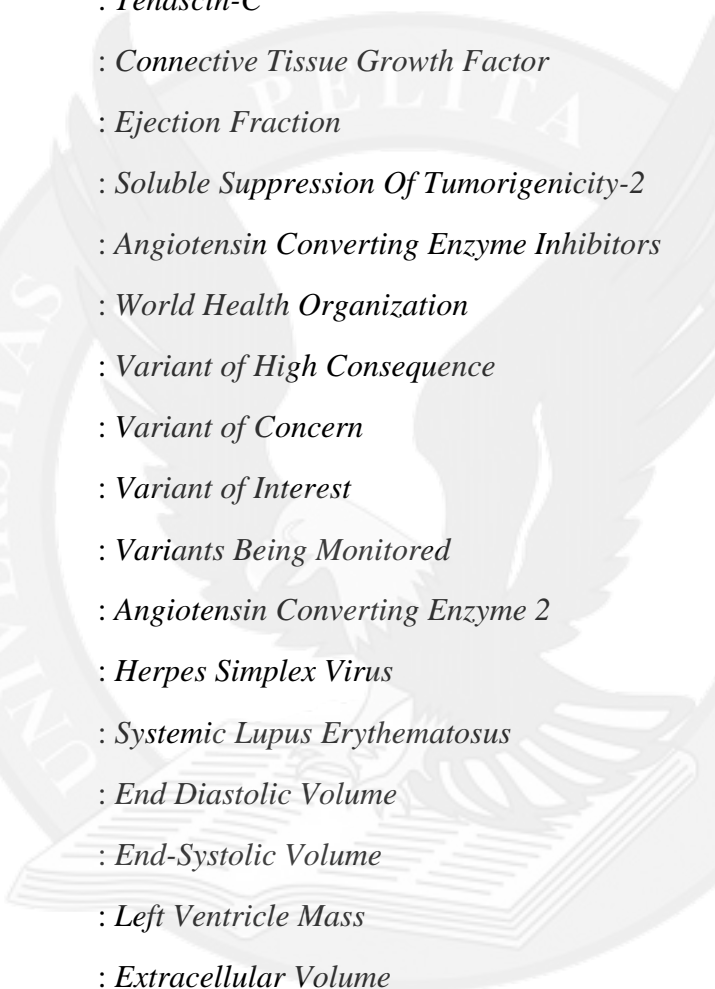
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lolos Kaji Etik	96
Lampiran 2. Izin Penelitian Rekam Medis.....	97



DAFTAR SINGKATAN

FM	: Fibrosis Miokardium
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Infection Disease 2019</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
CMRI	: <i>Cardiac Magnetic Resonance Imaging</i>
LGE	: <i>Late Gadolinium Enhancement</i>
SLE	: <i>Systemic lupus erythematosus</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV	: <i>Human Papillomavirus</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
MI	: <i>Myocardial Infraction</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
Tregs	: <i>Regulatory T Cells</i>
Thc	: <i>T Helper Cells</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
Ang II	: <i>Angiotensin II</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TIMPs	: <i>Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases</i>
KLF5	: <i>Krüppel-Like Factor 5</i>
PDGF-A	: <i>Platelet-Derived Growth Factor A</i>
CPCs	: <i>Cardiac Progenitor Cells</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
PKP2	: <i>Plakophilin-2</i>
ARVC	: <i>Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy</i>



ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
EndMT	: <i>Endothelial-Mesenchymal Transition</i>
ET	: <i>Endothelin</i>
TRPs	: <i>Transient Receptor Potential Cation Channels</i>
vSMCs	: <i>Vascular Smooth Muscle Cells</i>
TN-C	: <i>Tenascin-C</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
EF	: <i>Ejection Fraction</i>
Sst-2	: <i>Soluble Suppression Of Tumorigenicity-2</i>
ACEI	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
VOHC	: <i>Variant of High Consequence</i>
VOC	: <i>Variant of Concern</i>
VOI	: <i>Variant of Interest</i>
VBM	: <i>Variants Being Monitored</i>
ACE-2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
HPV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
EDV	: <i>End Diastolic Volume</i>
ESV	: <i>End-Systolic Volume</i>
LVM	: <i>Left Ventricle Mass</i>
ECV	: <i>Extracellular Volume</i>
EGFR	: <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
MG	: <i>Myasthenia Gravis</i>
GD	: <i>Grave Disease</i>
SS	: <i>Sjögren Syndrome</i>

SJS : *Stevens-Johnson Syndrome*

SMARCB1 : *SWI/SNF, Matrix Actin Regulator of Chromatin*

RT-PCR : *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*

