

Obesitas Mempengaruhi Tingkat Keparahan Pasien COVID-19

Annas Adimara¹, Kartika Prahasanti², Muhammad Perdana Airlangga³

Program Pendidikan Dokter Universitas Muhammadiyah Surabaya.

e-mail: Adimara_super@yahoo.com

Abstrak

Penyakit COVID-19 telah menjadi pandemi global sejak Desember 2019. Menurut WHO, hingga 28 September 2020, sudah ada 33.137.748 kasus yang dikonfirmasi di seluruh dunia, 3,01% di antaranya meninggal dunia (998.372). Dengan Case Fatality sebesar 3,17% WHO menetapkan Wabah COVID-19 ini di tingkat pandemi. Dari 2,5 juta kematian oleh COVID-19 yang telah dilaporkan pada Februari 2021, setengah populasi dari 2,2 juta telah diklasifikasikan sebagai kelebihan berat badan. Obesitas menjadi salah komorbid yang dikaitkan dengan keparahan gejala COVID-19 dikarenakan Obesitas sendiri dapat menyebabkan gejala seperti gangguan kardiovaskular, gangguan respirasi, gangguan imun, dan juga inflamasi kronis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh peningkatan jaringan adiposa pada pasien obesitas terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh obesitas terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19. Metode yang dilakukan adalah mengumpulkan dan menganalisis artikel-artikel ilmiah yang terpublikasi tentang obesitas mempengaruhi tingkat keparahan pasien COVID-19 menggunakan *Google Scholar* dan *PubMed*. Penderita obesitas menunjukkan ekspresi reseptor ACE2 yang tinggi, disregulasi proinflamasi dan metabolic sehingga dapat mempengaruhi tingkat keparahan pasien COVID-19. Obesitas dapat mempengaruhi tingkat keparahan pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, Obesitas, Tingkat Keparahan

Obesity Affects the Severity of COVID-19 Patients

Abstract

The disease COVID-19 has become a global pandemic since December 2019. According to WHO, as of September 28, 2020, there have been 33,137,748 confirmed cases worldwide, 3.01% of whom died (998,372). With a Case Fatality of 3.17%, WHO has determined this COVID-19 outbreak at the pandemic level. Of the 2.5 million deaths by COVID-19 that have been reported in February 2021, half the population of 2.2 million have been classified as overweight. Obesity is one of the comorbidities associated with the severity of COVID-19 symptoms because obesity itself can cause symptoms such as cardiovascular disorders, respiratory disorders, immune disorders, and chronic inflammation. The purpose of this study was to determine the effect of increasing adipose tissue in obese patients on the severity of COVID-19 patients. The aim of this study was to determine the effect of obesity on the severity of COVID-19 patients. Methods: Collecting and analyzing published scientific articles on obesity affecting the severity of COVID-19 patients using Google Scholar and PubMed. Obese patients showed high ACE2 receptor expression, proinflammatory and metabolic dysregulation that could affect the severity of COVID-19 patients. Obesity can affect the severity of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Obesity, Severity

PENDAHULUAN

Penyakit COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 menimbulkan gangguan sistem pernapasan, mulai dari flu hingga infeksi paru-paru seperti pneumonia. (Dong *et al*, 2020). Manifestasi klinis dari COVID-19 adalah gangguan pernapasan akut seperti demam, sesak napas, dan batuk. Rata rata masa inkubasi adalah 5 – 6 hari dengan gejala demam, sesak napas, dan batuk. Pada kasus yang berat, COVID-19 dapat menimbulkan gejala pneumonia, gagal ginjal, sindrom pernapasan akut, juga bisa kematian (Tosepu *et al*, 2020). Jumlah kasus COVID-19 terus mengalami peningkatan dan sudah tersebar di antar negara. Total kasus konfirmasi sampai dengan tanggal 24 November 2020 adalah 58,900,547 kasus dengan 1,393,305 kematian (CFR 2,4%) di 219 Negara Terjangkit dan 178 Negara Transmisi lokal. Sedangkan di Indonesia sendiri total kasus konfirmasi juga terus mengalami peningkatan dengan jumlah 506.302 kasus dengan 16.111 kematian (CFR 3,2%) di 34 provinsi dengan transmisi lokal (Kemenkes RI, 2020). Berdasarkan laporan dari Johns Hopkins University dan data *WHO Global Health Observatory* tentang obesitas yang dilaporkan pada Februari 2021, dari 2,5 juta kematian karena

COVID-19, ditemukan sebanyak lebih dari 2,2 juta atau lebih dari setengah populasinya diklasifikasikan sebagai *overweight*.(WHO, 2020)

Obesitas merupakan suatu penyakit kronis yang didefinisikan sebagai peningkatan jaringan adiposa yang berlebihan, lazim terjadi di negara maju dan berkembang yang mempengaruhi anak-anak maupun orang dewasa (WHO, 2020). Selama beberapa dekade terakhir, obesitas telah dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat karena gangguan terkait termasuk resistensi insulin, diabetes, aterosklerosis, hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (Leal & Mafra, 2013). Menurut WHO, pada tahun 2016 lebih dari 1.9 miliar orang dewasa diatas 18 tahun mengidap *overweight* dan obesitas dan diantaranya 650 juta yang obesitas. 13% dari populasi orang dewasa di dunia secara keseluruhan mengidap obesitas pada tahun 2016. Prevalensi obesitas meningkat tiga kali sejak 1975 sampai 2016 (WHO, 2020).

Individu dengan obesitas dikaitkan dengan banyak faktor resiko yang mendasari COVID-19, termasuk hipertensi, dislipidemia, diabetes tipe 2 (T2D) dan penyakit ginjal atau hati kronis (Popkin *et al*, 2020). Untuk orang dengan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang

disebabkan oleh SARS-CoV-2, tampaknya ada hubungan yang kuat dengan individu yang kelebihan berat badan atau obesitas dan resiko untuk dirawat dan kebutuhan untuk di rawat di *Intensive Care Unit* (ICU). Literatur yang ada menunjukkan bahwa orang dewasa dengan obesitas di bawah usia 60 tahun lebih cenderung dirawat di rumah sakit (Abu-Raya, 2020). Pandemi COVID-19 ini terjadi pada saat prevalensi individu dengan kelebihan berat badan atau obesitas yang meningkat di hampir semua negara secara global. Faktanya hampir semua negara saat ini memiliki prevalensi individu dengan kelebihan berat badan atau obesitas lebih dari 20% (Bixby *et al*, 2019; Popkin *et al*, 2020).

Beberapa literasi yang muncul menyatakan bahwa obesitas dapat dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19, dimana menjadi individu yang mengidap obesitas akan meningkatkan risiko untuk di rawat inapkan di rumah sakit (Popkin *et al*, 2020). Secara patofisiologis infeksi SARS-CoV menekan *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2), yang merupakan reseptor fungsional yang digunakan SARS-CoV untuk masuk ke dalam sel (Lal, 2010). ACE2 tersebar secara luas pada jaringan adiposa dan diperkaya dalam adiposit pada individu dengan obesitas dan diabetes tipe 2. Interaksi dari sel adiposit dan sel mirip adiposa dengan SARS-CoV / CoV-2 terlibat

dalam patofisiologi dari COVID-19 dikarenakan jaringan adiposa dapat berfungsi sebagai reservoir virus (Kruglikov & Scherer, 2020). Tujuan dari literature review ini yaitu untuk mengetahui pengaruh Peningkatan Jaringan Adiposa pada Pasien Obesitas Terhadap Tingkat Keparahan Pasien COVID-19.

METODE

Metode yang digunakan pada penulisan *narrative review* ini yaitu dengan mengidentifikasi dan menganalisis studi dengan data tentang pengaruh peningkatan jaringan adiposa pada pasien obesitas terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19. Artikel dan jurnal ini diperoleh melalui pencarian menggunakan database PubMed dan Google Scholar dengan memasukkan istilah pencarian yang merupakan kata kunci: COVID-19, Obesity, Epidemiology, Adipocytes and ACE2. Artikel dan jurnal yang di tinjau memiliki kriteria berupa artikel dan jurnal yang diterbitkan dari tahun 2010 - 2021 yang mengulas tentang Jaringan Adiposa, Obesitas dan COVID-19, dengan format *full text*, dan secara spesifik membahas tentang pengaruh peningkatan jaringan adiposa pada pasien obesitas terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19.

PEMBAHASAN

Covid-19

SARS-CoV-2 adalah virus corona generasi ketujuh hingga saat ini yang diketahui menginfeksi manusia. Ini telah terjadi mungkin oleh infeksi lintas spesies yang sering dan peristiwa spillover sesekali (Cui *et al*, 2019). Adanya wabah COVID-19 ini mengancam dan juga berbahaya bagi kehidupan manusia di seluruh dunia, dari segi ekonomi maupun segi kesehatan (Roy *et al*, 2020). Gejala klinis dari penderita COVID-19 mempunyai spektrum yang sangat luas, mulai dari tidak ada gejala atau asimtomatik, gejala ringan, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), pneumonia, pneumonia berat, sepsis, sampai syok sepsis. Kasus dengan gejala ringan dan sedang 13,8% mengalami sakit berat, dan 6,1% mengalami keadaan kritis (Aylward & Liang, 2020).

Komorbiditas spesifik yang terkait dengan peningkatan risiko infeksi dan hasil yang lebih buruk dengan peningkatan keparahan cedera paru dan mortalitas telah dilaporkan. Komorbiditas yang paling umum dalam satu laporan adalah hipertensi (30%), diabetes (19%), dan penyakit jantung koroner (8%) (F. Zhou *et al*, 2020). Laporan lain menunjukkan bahwa komorbiditas paling sering terjadi pada pasien COVID-19 yang mengalami gangguan pernapasan akut. Sindromnya adalah hipertensi (27%),

diabetes (19%), dan penyakit kardiovaskular (6%) (Wu *et al*, 2020)

Berdasarkan literatur Protokol Manajemen COVID-19, berdasarkan tingkat keparahan kasusnya, COVID-19 dapat dibedakan menjadi beberapa kelompok yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. Tingkat asimtomatik adalah kondisi paling ringan di mana pasien tidak menunjukkan gejala. Pada tingkat ringan Penderita infeksi saluran pernapasan akibat virus tidak mengalami komplikasi dengan gejala nonspesifik seperti demam, lemas, batuk (dengan atau tanpa produksi dahak), anoreksia, malaise, nyeri otot, radang tenggorokan, sesak napas ringan, hidung tersumbat, sakit kepala. Meski jarang, penderita mungkin mengeluh diare, mual atau muntah. Pasien usia lanjut dan gejala gangguan sistem kekebalan adalah atipikal. Pada pasien remaja atau dewasa tingkat sedang dengan pneumonia tetapi tidak ada tanda-tanda pneumonia berat dan tidak memerlukan suplementasi oksigen. Atau Anak dengan pneumonia ringan keluhan batuk atau kesulitan bernapas yang disertai dengan napas yang cepat. Dan pada remaja atau dewasa penderita demam atau sedang dalam pengawasan infeksi saluran pernafasan/pneumonia, ditambah salah satu dari: frekuensi pernafasan > 30x/menit, gangguan pernafasan berat, atau saturasi oksigen (SpO2) <93%. Atau pasien anak

dengan batuk atau kesulitan bernapas. ditambah setidaknya sianosis sentral ($SpO_2 < 90\%$), gangguan pernapasan parah (mendengkur, traksi dinding dada yang berat), dan tanda-tanda pneumonia berat (ketidakmampuan untuk menyusui atau minum, lesu atau penurunan kesadaran, atau kejang). Yang terakhir adalah pasien tingkat kritis dimana pasien mengalami gagal napas, Sindrom Gangguan Pernafasan Akut (ARDS), syok septik dan/atau kegagalan multi organ (Tim COVID-19 IDAI & Covid-19, 2020).

SARS-CoV-2 akan menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli pada manusia. Virus ini akan berikatan dengan reseptor-reseptor untuk masuk ke dalam sel. Virus ini akan berikatan dengan reseptor selular seperti ACE2 dikarenakan glikoprotein yang terdapat pada envelope spike tersebut. SARS-CoV-2 akan melakukan duplikasi genetik dan melakukan sintesis protein yang diperlukan, setelah itu SARS-Cov-2 akan membuat virion yang muncul di permukaan sel (Haibo Zhang *et al*, 2020).

Mirip dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom virus Ribonucleic Acid (RNA) akan dilepaskan ke dalam sitoplasma sel yang akan diterjemahkan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. lalu, genom virus ini akan mulai bereplikasi.

Glikoprotein dalam amplop virus yang baru terbentuk memasuki membran retikulum endoplasma atau sel golgi. Pembentukan nukleokapsid yang berlanjut dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus ini akan tumbuh di dalam retikulum endoplasma dan juga sel golgi. Vesikel yang mengandung partikel dari virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus baru (De Wit *et al*, 2016).

Faktor dari virus dan juga pejamu mempunyai peran penting dalam infeksi COVID-19. Efek sitopatik dari virus dan juga kemampuannya dapat menindas respon imun dan memperburuk tingkat keparahan dari infeksi. Disregulasi dari sistem imun selanjutnya berperan dalam kerusakan jaringan dari pada infeksi COVID-19. Respon imun yang tidak adekuat akan menjadikan replikasi virus dan juga kerusakan pada jaringan. Selain itu, respon imun yang berlebih juga dapat menjadikan kerusakan pada jaringan (Li *et al*, 2020).

Obesitas

Overweight dan obesitas ditentukan sebagai kondisi yang abnormal atau berlebihnya akumulasi lemak yang dapat mengganggu kesehatan. *Body Mass Index* (BMI) adalah penghitungan sederhana yang digunakan untuk mengklasifikasikan overweight dan obesitas pada orang dewasa. WHO mendefinisikan Overweight jika BMI

lebih dari sama dengan 25 dan obesitas dengan BMI yang lebih besar atau sama dengan 30 (WHO, 2020). Banyak faktor resiko yang dapat menyebabkan overweight dan obesitas. Beberapa dapat diubah seperti gaya hidup yang tidak sehat dan juga lingkungan. Faktor risiko lainnya seperti usia, riwayat keluarga, genetik, ras dan etnik, jenis kelamin tidak dapat diubah (NIH, 2020). Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2016 lebih dari 1.9 miliar orang dewasa di atas 18 tahun mengidap overweight dan obesitas dan diantaranya 650 juta yang obesitas. 13% dari populasi orang dewasa di dunia secara keseluruhan mengidap obesitas pada tahun 2016. Prevalensi obesitas meningkat tiga kali sejak 1975 sampai 2016 (WHO, 2020).

Centers for Disease Control (CDC) mengklasifikasikan obesitas dibagi menjadi 3 class. Class 1 dengan BMI 30 sampai 35, Class 2 dengan BMI 35 sampai 40, dan class 3 memiliki BMI 40 keatas. Obesitas class 3 terkadang dikategorikan sebagai obesitas ekstrim atau parah (CDC, 2020). Obesitas adalah penyakit kronis yang berhubungan dengan komplikasi yang sangat luas dan mempengaruhi banyak aspek fisiologi. Obesitas dapat menjadi menimbulkan gangguan kardiovaskular, gastrointestinal, metabolik, muskuloskeletal, neurologis,

obstetri, pernafasan, dan bahkan gangguan reproduktif (Fruh, 2017)

Disaat awal pembentukan obesitas, sel-sel adiposa yang sudah ada di dalam tubuh membesar. Seorang dewasa rata-rata memiliki sekitar 40 milyar sampai 50 milyar adiposit. Setiap sel adiposa dapat menyimpan maksimal sekitar 1,2 pg trigliserida. Jika sel-sel adiposa yang sudah ada terisi penuh, dan individu tersebut terus mengonsumsi lebih banyak kalori daripada yang digunakan, maka akan terbentuk lebih banyak sel-sel adiposit (Sherwood, 2016).

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa gen obesitas telah diidentifikasi. Seperti yang diharapkan, gen ini mengatur komponen molekuler dari sistem fisiologis yang dapat mengontrol keseimbangan energi. Peran utama dalam homeostasis energi adalah gen obesitas dan produknya, leptin. Leptin bekerja melalui tangga kompleks jalur pensinyalan yang dikenal sebagai sirkuit melanokortin pusat yang dikendalikan oleh leptin (*leptin-regulated central melanocortin circuit*)(Robbins, 2012).

Adanya interaksi antar leptin dengan reseptornya akan mengurangi rasa ingin makan dengan memicu pembuatan *alpha-Melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) dan *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART) sebagai anoreksigenik dan juga menghambat sintesis Neuropeptida Y

dan Agouti-related protein sebagai oreksigenik. jika simpanan dari lemak tubuh kurang, maka yang terjadi adalah kebailikannya, sekresi dari leptin berkurang lalu asupan makanan meningkat. aktivitas jalur ini berada dalam keadaan seimbang pada orang dengan berat badan stabil (Robbins, 2012).

Jaringan adiposa memiliki peran penting dalam regulasi homeostasis energi sistemik yang bertindak sebagai depot aman untuk menyimpan kelebihan lemak. Pada obesitas, adiposit matang mengakumulasi lebih banyak lemak dan mengalami hipertrofi seluler (McLaughlin *et al*, 2016), sedangkan selama pembatasan kalori, adiposit memberikan nutrisi ke jaringan lain melalui lipolisis (Birsoy & Laplante, 2013).

Klasifikasi jaringan adiposa menurut morfologi menjadi subset putih, coklat, atau krem. Selain itu, jaringan adiposa putih atau *White Adipose Tissue* (WAT) dapat diklasifikasikan secara luas berdasarkan lokasi, sebagian besar didefinisikan sebagai subkutan (terletak di bawah kulit) dan viseral/omental (terletak di dalam perut, berdekatan dengan organ dalam). Jaringan adiposa terdiri dari banyak jenis sel yang berbeda, yang secara terkoordinasi mengeluarkan banyak sitokin, kemokin, dan hormon. Kira-kira sepertiga dari sel dalam jaringan adiposa adalah adiposit, sisanya

diwakili oleh fibroblas, sel endotel, makrofag, sel stroma, sel imun, dan pra-adiposit (Dugail *et al*, 2020).

WAT berperan khusus dalam penyimpanan energi, sedangkan jaringan adiposa coklat atau *Brown Adipose Tissue* (BAT) memainkan peran sentral dalam pengeluaran energi. Adiposit coklat mengubah energi dari glukosa dan asam lemak menjadi panas melalui termogenesis nonshivering, yang berkontribusi pada pemeliharaan suhu tubuh. Pengaturan suhu tubuh sangat penting untuk memastikan bahwa fungsi seluler dan proses fisiologis berlanjut di lingkungan yang dingin. Pengaturan ini sangat penting pada organisme kecil dengan luas permukaan yang relatif besar. Bahkan bayi baru lahir memiliki depot BAT berbeda yang mengalami kemunduran seiring bertambahnya usia. BAT pada manusia dewasa paling sering ada di daerah supraklavikula dan leher tetapi juga di sepanjang vertebra dan aorta dan dekat ginjal(Dugail *et al*, 2020).

PEMBAHASAN

Banyak sekali mekanisme potensial yang meningkatkan risiko penyakit kritis dan kematian akibat COVID-19 pada individu dengan obesitas. Ada sejumlah mekanisme potensial di mana obesitas dapat mempengaruhi severitas dari COVID-

19. Ini termasuk peradangan kronis, gangguan fungsi pernapasan dan perfusi paru, pertimbangan praktis saat menangani pasien obesitas dalam pengaturan perawatan kritis, disregulasi imun, komplikasi metabolik dan vaskular, dan penurunan relatif hormon penting. *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), dan *Functional residual capacity* (FRC), (Kwok *et al*, 2020).

Dalam rangkaian kasus di China yang terdiri dari 202 pasien, COVID-19 yang parah dikaitkan secara independen dengan BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$, ditemukan 24 individu obesitas dan 8 diantaranya mengalami gejala yang parah (Moser *et al*, 2019). Analisis retrospektif terkait BMI pada pasien COVID-19 di Amerika Serikat mengungkapkan bahwa subjek berusia < 60 tahun dengan BMI antara 30 dan 34 dua kali lebih mungkin untuk dirawat dan juga menjadi kritis. Dibandingkan dengan individu dengan BMI <30, pasien dengan BMI >35 dan berusia <60 tahun adalah 2,2 kali lebih mungkin dirawat dan juga menjadi kritis dibandingkan dengan pasien pada usia yang sama dengan BMI <30 (Hongyan Zhang *et al*, 2020). Berdasarkan meta-analysis yang dilakukan oleh Hussain *et al*, data yang terkumpul menunjukkan bahwa terdapat 531 kematian dari 2451 pasien dengan BMI > 25 kg/m^2 , sedangkan 1701 kematian dari

24,056 pasien dengan BMI < 25 kg/m^2 (Hussain *et al*, 2020).

Berdasarkan studi kasus yang dilakukan oleh Qingxian Cai *et al* yang dilakukan di rumah sakit di Shenzhen, China, ditemukan bahwa obesitas yang terutama pada pria, signifikan meningkatkan risiko severitas dari COVID-19. Selama 2 bulan pertama pandemi, dari 383 pasien berusia lebih dari 18 tahun yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Shenzhen, prevalensi pasien kelebihan berat badan ($24 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$) dan obesitas (BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$) adalah 32% dan 10,7%. Dibandingkan dengan pasien dengan berat badan normal, pasien yang mengalami obesitas memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk berkembang menjadi penyakit yang parah, dan hubungan tersebut tetap signifikan setelah penyesuaian untuk komorbiditas dan faktor risiko lainnya (Cai *et al*, 2020). sub analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa pria dengan BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ memiliki lebih dari tiga kali lipat peningkatan kemungkinan berkembang menjadi COVID-19 berat, dengan hampir setengah dari pasien pria obesitas mengembangkan COVID-19 berat (Cai *et al*, 2020) (Gao *et al*, 2020).

Pada pasien dengan obesitas, WAT diperburuk dan BAT berkurang (Shimizu & Walsh, 2015), *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) diaktifkan secara

kronis dan mempengaruhi individu untuk sejumlah besar disfungsi, termasuk patologi jantung dan ginjal. Peningkatan stres oksidatif diyakini sebagai akar dari efek sitotoksik yang diinduksi oleh Angiotensin II dan aldosteron selama aktivasi menyimpang RAAS (Luther *et al*, 2011). Keseimbangan untuk tindakan RAAS yang meningkatkan tekanan darah ini adalah jalur alternatif, yang terdiri dari agonisme reseptor *Mitochondrial Assembly Receptor* (MasR) yang digabungkan dengan G-protein oleh Angiotensin 1-7. Senyawa ini dihasilkan oleh aktivitas enzim ACE2 di Angiotensin I dan Angiotensin II. Angiotensin 1-7 menginduksi vasorelaksasi dan cardioprotection (Borghi *et al*, 2016) Induksi sumbu ACE2/Mas berhubungan dengan aktivasi BAT dan pencoklatan WAT, suatu proses yang berhubungan dengan efek anti-obesitas (Kawabe *et al*, 2019). Dikarenakan banyaknya perubahan dalam fisiologi selama obesitas, termasuk disfungsi RAAS, BAT cenderung menunjukkan penurunan ukuran dan aktivasi, meningkatkan kemungkinan komorbiditas (Shimizu & Walsh, 2015).

Komponen RAAS, termasuk ACE2, diekspresikan dalam adiposit dan sangat penting untuk homeostasis metabolisme glukosa dan lipidnya (Jing *et al*, 2013) Percobaan *in vivo* pada tikus menunjukkan bahwa obesitas yang diinduksi diet tinggi

lemak dikaitkan dengan peningkatan ekspresi ACE2 pada jaringan adiposa (Patel, Zhong, *et al*, 2016). Sehingga, terdapat hipotesis bahwa peningkatan ekspresi ACE2 dalam jaringan adiposa yang ditunjukkan oleh orang dengan obesitas dapat meningkatkan infeksi SARS-CoV-2 dan aksesibilitas ke jaringan ini. Selain itu, obesitas menyebabkan hiperglikemia melalui resistensi insulin sedangkan bukti yang berkembang menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan hiperglikemia dengan menginfeksi dan membunuh sel-B (Yang *et al*, 2020)

Saat ini diketahui bahwa adiposit merupakan komponen seluler utama jaringan adiposa, dan sel paru-paru merupakan sasaran infeksi SARS-CoV-2 (Yao *et al*, 2020). Influenza A juga menghadirkan tropisme untuk paru-paru dan juga WAT. Dalam sebuah penelitian yang elegan, Maier dan rekannya menunjukkan bahwa orang dewasa dengan gejala obesitas melepaskan virus influenza A lebih dari 40% lebih lama daripada orang dewasa yang tidak obesitas. Mereka menyarankan bahwa disregulasi WAT, umum pada individu dengan obesitas, terkait dengan durasi pelepasan virus yang berkepanjangan (Maier *et al*, 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa reseptor SARS-CoV yaitu ACE2 digunakan oleh spike protein SARS-CoV-2

sebagai co-reseptor untuk masuk ke dalam sel (Hoffmann *et al*, 2020). ACE2 banyak tersebar di jantung dan juga paru-paru. Pada jaringan adiposa, sebaran ACE2 lebih banyak daripada di jaringan paru-paru, yaitu jaringan yang menjadi target utama dari COVID-19. Jaringan adiposa juga menjadi jaringan target untuk infeksi COVID-19. Individu dengan obesitas yang memiliki peningkatan jumlah jaringan adiposa memiliki peningkatan jumlah ACE2-expressing cell sehingga jumlah ACE2 meningkat. Namun tidak ada perbedaan sebaran adiposit dari protein ACE2 antara individu obesitas dengan mereka yang obesitas (Pinheiro *et al*, 2017)

Reseptor ACE2 juga terdapat pada jaringan adiposa dan diatur lebih tinggi pada individu dengan obesitas dan diabetes yang bisa mengubah jaringan adiposa menjadi reservoir SARS-CoV2. Kemungkinan reservoir ini mendukung penyebaran virus yang berkepanjangan (Kruglikov & Scherer, 2020). yang bersama dengan keadaan preaktivasi inflamasi jaringan adiposa pada subjek obesitas, dapat berkontribusi pada prognosis COVID-19 yang lebih parah dan lebih buruk. Beberapa hipotesis mempertimbangkan kemungkinan bahwa virus SARS-CoV-2 dapat mencapai jaringan adiposa secara hematogen atau berdekatan dengan jaringan lain yang terinfeksi (Ryan & Caplice,

2020). Meskipun saat ini tidak ada bukti infeksi SARS-CoV-2 pada jaringan adiposa, sel-sel yang beradai di jaringan adiposa (adiposit, makrofag, limfosit, sel endotel dan sel stroma) diketahui menjadi target virus pernapasan serupa seperti virus influenza H1N1, adenovirus atau SARS-COV (Maier *et al*, 2018).

Obesitas ditandai dengan disfungsi sistem imun (Synd *et al*, 2013). Selama obesitas, status inflamasi sistemik dipengaruhi oleh sekresi sitokin proinflamasi yang intens (Emanuela *et al*, 2012), yang meningkatkan kemungkinan terjadinya badai sitokin (Mirsoian *et al*, 2014). Selain itu, obesitas yang dikaitkan dengan Interferon Tipe I (IFN) menurunkan sekresi, pemain kunci dalam tanggapan kekebalan antivirus (Teran-Cabanillas *et al*, 2013). Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa pasien yang terinfeksi H1N1 dengan obesitas tinggal lebih lama di bawah perawatan ICU (Louie *et al*, 2011), dan penyelidikan dengan model murine obesitas yang diinduksi diet menginformasikan bahwa respons antivirus yang terganggu nutrisi terhadap Influenza (Smith *et al*, 2007). Dengan demikian, individu dengan obesitas mengalami disfungsi sistem kekebalan yang meningkatkan kerentanan infeksi virus pernapasan (Synd *et al*, 2013).

Tingkat morbiditas dan mortalitas COVID-19 yang mengkhawatirkan pada individu yang terkena patologi jantung mungkin terkait dengan jaringan adiposa epikardial. Diklasifikasikan sebagai jaringan adiposa visceral, jaringan adiposa epikardial dapat bertindak sebagai reservoir SARS-CoV-2, memperpanjang pelepasan virus ke jaringan jantung. Selain itu, jaringan adiposa epikardial yang diperoleh dari subjek dengan obesitas cenderung menunjukkan kadar Interleukin-6 (IL-6) dan TNF- α (Zhao, 2020) yang lebih tinggi, sitokin yang banyak disekresikan pada pasien COVID-19. Selain itu, disfungsi sumbu ACE2/MasR, diamati pada individu dengan obesitas dan pada subjek yang terkena COVID-19, berhubungan dengan inflamasi jaringan adiposa epikardial, kemungkinan karena penurunan kadar Angiotensin 1-7, setelah protein ini dikaitkan dengan berkurangnya polarisasi makrofag proinflamasi di jaringan adiposa epikardial (Patel, Mori, *et al*, 2016). Setelah sindrom metabolik, umum pada individu yang terkena obesitas, dikaitkan dengan peningkatan jumlah jaringan adiposa epikardial (Iacobellis, 2015), perubahan jumlah jaringan adiposa epikardial dan status inflamasi mungkin disarankan untuk memengaruhi morbiditas jantung COVID-19 pada individu yang hidup dengan obesitas. Pengukuran jaringan adiposa epikardial mungkin memainkan

peran penting dalam pengelolaan perkembangan COVID-19 pada pasien jantung (Malavazos *et al*, 2020).

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α , interleukin dan interferon yang menjadi ciri inflamasi kronis tingkat rendah yang merusak respon imun, baik bawaan maupun adaptif. Respons hiperinflamasi di mana ada peningkatan kadar interleukin dan TNF- α telah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas akibat COVID-19 (Cardone *et al*, 2020). Peradangan kronis pada pasien dengan obesitas diperkirakan berkontribusi pada peningkatan mortalitas yang diamati karena potensi peningkatan respons inflamasi terhadap infeksi COVID-19 dan gangguan yang diinduksi dalam imunitas yang dimediasi sel-T (Chiappetta *et al*, 2020). Obesitas telah dikaitkan dengan peningkatan aktivasi sel *T-helper* (Th-) 1 dan Th-17 pro-inflamasi dengan penurunan anti-inflamasi Th-2 dan sel-T regulasi (H. Zhou & Liu, 2018). Sebuah studi oleh Misumi *et al* menunjukkan bahwa tidak hanya jumlah sel T memori meningkat pada obesitas, fungsinya juga terganggu yang menyebabkan kerusakan jaringan setelah infeksi virus (Whitmire, 2019). Sebuah studi yang lebih baru tentang sel mononuklear darah tepi menunjukkan peningkatan apoptosis sel T yang diinduksi TNF dan Fas

pada pasien dengan COVID-19 (Zhu *et al*, 2020). Respons sel-T semakin dituntut sebagai hal yang penting dalam mengurangi kerentanan dan kesulitan dari SARS-CoV-2 dan gangguan kekebalan sel-T mungkin menjadi kunci severitas terkait obesitas dalam kaitannya dengan COVID-19 (Le Bert *et al*, 2020).

IL-6 dan TNF- α secara konsisten meningkat pada sirkulasi darah manusia yang obesitas dan juga tikus percobaan. sehingga menyebabkan inflamasi melalui peningkatan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa yaitu polarisasi makrofag dan augmentasi sitokin dan kemokin. Sinyal yang dikeluarkan sitokin IL-6 dan protein STAT3 bertindak sebagai determinan penting pada individu obesitas. Tingkat serum IL-6 dan TNF- α dapat menjadi faktor signifikan dari keparahan penyakit COVID-19. Kadar IL-6 dan TNF- α yang tinggi ditemukan pada pasien obesitas. *Natural Killer Cell* (NK) terpolarisasi menjadi non-sitotoksik pada pasien obesitas. Adiposit memiliki enzim ACE2 di permukaan selnya dan hiperaktivasi *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) pada pasien obesitas, meningkatkan durasi pelepasan virus (Caci *et al*, 2020).

Dalam sebuah penelitian yang menyelidiki pengaruh obesitas dalam prognosis pasien asma, Elliot dan kawan-kawan menunjukkan bahwa individu yang

terkena obesitas menampilkan deposit WAT di dinding saluran napas yang besar. Mereka menemukan bahwa nilai BMI berdampak pada ukuran deposit WAT secara proporsional, yang mendukung peningkatan ketebalan dinding saluran napas dan infiltrasi neutrofil dalam jaringan paru (Elliot *et al*, 2019). Peningkatan ketebalan dinding paru berhubungan dengan kesulitan dalam pertukaran gas (Wagner, 2015), dan infiltrasi sel imun berhubungan dengan kerusakan jaringan dan fibrosis (Kruger *et al*, 2015). Penting untuk diingat bahwa peningkatan ekspresi ACE2 dalam WAT selama obesitas membuat endapan intraparu ini menjadi titik rentan untuk infeksi SARS-CoV-2 di dalam jaringan paru-paru. Selain itu, pelepasan virus yang berkepanjangan yang mungkin terjadi di WAT akan memfasilitasi terjadinya kerusakan paru dan akibat kegagalan pernafasan pada kasus obesitas (Maier *et al*, 2018).

Terdapat sel mirip adiposa di paru-paru yang disebut lipofibroblast (LiFs) yang mempengaruhi fungsi paru, karena transdiferensiasi sel-sel ini ke miofibroblas menyebabkan fibrosis paru. LiF menghadirkan tetesan lipid atau *Lipid Droplet* (LD) di dalam sitoplasma mereka yang mengandung perilipin-2 tingkat tinggi. Terletak di interstitium alveolar, sel-sel ini berada di dekat sel epitel alveolar tipe 2

yang mengekspresikan *type 2 alveolar epithelial cells* (AEC2), mereka menyediakan molekul surfaktan. AEC2 dianggap sebagai kumpulan terbesar dari sel pengekspres ACE2 di paru-paru dan kedekatan LiF dapat menunjukkan kemungkinan fibrosis paru yang lebih tinggi di paru-paru individu yang terinfeksi dengan obesitas. Selain itu, kemungkinan LiF untuk mengekspresikan ACE2 juga harus dinilai, setelah PF menjadi ciri umum di antara pasien COVID-19 yang meninggal (Zhu *et al*, 2020).

Individu dengan obesitas cenderung lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan perkembangan COVID-19. Pasien-pasien ini menunjukkan aktivasi RAAS yang menyimpang, tingkat ACE2 yang tinggi, jumlah Angiotensin 1-7 yang rendah, penurunan kekebalan antivirus, jumlah *Epicardial Adipose Tissue* yang lebih tinggi dan adanya deposit lipid di saluran udara yang besar, yang berpotensi bertindak sebagai reservoir virus di jantung dan paru-paru terdekat, dan kemungkinan yang lebih tinggi untuk transdiferensiasi LiF-myofibroblast dan akibatnya fibrosis paru. Fitur-fitur ini membantu menjelaskan statistik yang mengganggu terkait dengan kerentanan, morbiditas, dan mortalitas individu yang terkena obesitas. (Pasquarello-Nascimento *et al*, 2020).

KESIMPULAN

Obesitas merupakan kondisi berlebihan akumulasi jaringan adiposa yang dapat menimbulkan banyak gangguan metabolisme pada tubuh. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu obesitas memiliki lebih dari tiga kali lipat meningkatkan tingkat keparahan dari COVID-19 dan ditemukan tingginya jumlah pasien COVID-19 dengan obesitas yang dirawat inapikan. Dengan adanya obesitas, infeksi dari virus SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi gangguan imun, dan memperparah komorbid yang dimiliki penderita. Jaringan adiposa dari penderita obesitas menunjukkan ekspresi reseptor ACE2 yang lebih tinggi dan dapat berfungsi sebagai reservoir SARS-CoV-2. Penderita obesitas juga menunjukkan adanya disregulasi pro-inflamasi dan metabolik yang mendukung terjadinya badai sitokin sehingga memperparah patofisiologi COVID-19. Lipofibroblas yang berubah menjadi miofibroblas dapat memperparah perkembangan fibrosis paru dan akhirnya memperberat manifestasi klinis COVID-19 dengan sindroma pernafasan akut yang parah. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai peran jaringan adiposa dalam respons inflamasi terhadap infeksi SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Abu-Raya B, 2020. Predictors of refractory coronavirus disease (COVID-19) pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15); 895–896. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa409>
- Aylward B & Liang W, 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease*.16–24.
- Birsoy K, & Laplante M, 2013. A comparative perspective on lipid storage in animals Role of autophagy in the metabolic and inflammatory changes induced by obesity in C57BL6/J mice View project. *Article in Journal of Cell Science*. <https://doi.org/10.1242/jcs.104992>
- Bixby H, Bentham J, Zhou B, Di Cesare M, Paciorek C J, et al., 2019. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*, 569(7755): 260–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1171-x>
- Borghi F, Sevá-Pessôa B, & Grassi-Kassisse DM., 2016. The adipose tissue and the involvement of the renin–angiotensin–aldosterone system in cardiometabolic syndrome. In *Cell and Tissue Research* 366 (3): 543–548. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2515-6>
- Caci G, Albini A, Malerba M, Noonan DM, Pochetti P, & Polosa R., 2020. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8):2511. <https://doi.org/10.3390/jcm9082511>
- Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, et al. 2020 in Shenzhen, China. *Diabetes Care*, 43(7), 1392–1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>
- Cardone M, Yano M, Rosenberg AS, & Puig M, 2020. Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation. *Frontiers in Immunology*, 11(December 2019). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01131>
- CDC, 2020. *Overweight & Obesity*/CDC. Centers for Disease Control and Prevention.
- Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, & Stier C, 2020. COVID-19 and the role of

- chronic inflammation in patients with obesity. *International Journal of Obesity*, 44(8): 1790–1792. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0597-4>
- Cui J, Li F, & Shi ZL, 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3): 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- De Wit E, Van Doremalen N Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al., 2020. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Dugail I, Amri EZ, & Vitale N, 2020. High prevalence for obesity in severe COVID-19: Possible links and perspectives towards patient stratification. *Biochimie*. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.07.001>
- Elliot JG., Donovan GM, Wang KC, Green FHY, James AL, et al., 2019. Fatty airways: Implications for obstructive disease. *European Respiratory Journal*, 54(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.00857-2019>
- Emanuela F, Grazia M, Marco DR., Maria Paola L., Giorgio F., & Marco, B. (2012). Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. In *Journal of Nutrition and Metabolism* (Vol. 2012). <https://doi.org/10.1155/2012/476380>
- Fruh SM, 2017. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29, S3–S14. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510>
- Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan K. H., et al., 2020. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*, 43(7), E72–E74. <https://doi.org/10.2337/dc20-0682>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., et al (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically

- Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, & EL-Hasani S, 2020. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obesity Research and Clinical Practice*, 14(4): 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>
- Iacobellis G, 2015.. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 363–371). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58>
- Jing, F., Mogi, M., & Horiuchi, M. (2013). Role of renin-angiotensin-aldosterone system in adipose tissue dysfunction. In *Molecular and Cellular Endocrinology* (Vol. 378, Issues 1–2, pp. 23–28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.03.005>
- Kawabe Y, Mori J, Morimoto H, Yamaguchi, M., Miyagaki S, et al.2019.. ACE2 exerts anti-obesity effect via stimulating brown adipose tissue and induction of browning in white adipose tissue. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 317(6), E1140–E1149. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00311.2019>
- Kemenkes RI., 2020. Situasi Terkini Perkembangan (COVID-19). *Kemenkes, September*, 17–19.
- Kruger P, Saffarzadeh M, Weber ANR., Rieber N, Radsak M., 2015. Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury. In *PLoS Pathogens* (Vol. 11, Issue 3, pp. 1–22). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004651>
- Kruglikov IL., & Scherer P E. 2020. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity*, 28(7), 1187–1190. <https://doi.org/10.1002/oby.22856>
- Kwok, S., Adam, S., Ho, J. H., Iqbal, Z., Turkington, P., Razvi, S., Le Roux, C. W., Soran, H., & Syed, A. A. (2020). Obesity: A critical risk factor in the COVID -19 pandemic . *Clinical Obesity*, 10(6), 1–11. <https://doi.org/10.1111/cob.12403>

- Lal SK., 2010. Molecular biology of the SARS-coronavirus. *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*, 1–328. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-03683-5>
- Le Bert, N., Tan, A. T., Kunasegaran, K., Tham, C. Y. L., Hafezi, M., Chia, A., Chng, M. H. Y., Lin, M., Tan, N., Linster, M., Chia, W. N., Chen, M. I. C., Wang, L. F., Ooi, E. E., Kalimuddin, S., Tambyah, P. A., Low, J. G. H., Tan, Y. J., & Bertoletti, A. (2020). SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 584(7821), 457–462. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
- Leal, V. de O., & Mafra, D. (2013). Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*, 419, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.003>
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, et al, 2020. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4): 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Louie JK, Acosta M, Samuel M C, Schechter R, Vugia D, et al., 2011. A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza a (H1N1). *Clinical Infectious Diseases*, 52(3), 301–312. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq152>
- Luther JM, Luo P, Kreger MT, Brissova M, Dai C, et al., 2011. Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets. *Diabetologia*, 54(8): 2152–2163. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2158-9>
- Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, et al., 2018. Obesity increases the duration of influenza a virus shedding in adults. *Journal of Infectious Diseases*, 218(9), 1378–1382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy370>
- Malavazos AE, Goldberger JJ, & Iacobellis G., 2020. Does epicardial fat contribute to COVID-19 myocardial inflammation? In *European Heart Journal*. 41(24):2333). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa471>
- McLaughlin T, Craig C, Liu LF, Perelman D, Allister C, et al., 2016. Adipose cell size and regional fat deposition as predictors of metabolic response

- to overfeeding in insulin-resistant and insulin-sensitive humans. *Diabetes*, 65(5): 1245–1254. <https://doi.org/10.2337/db15-1213>
- Mirsoian A, Bouchlaka MN, Sckisel GD, Chen M, Pai CCS, et al., 2014. Adiposity induces lethal cytokine storm after systemic administration of stimulatory immunotherapy regimens in aged mice. *Journal of Experimental Medicine*, 211(12): 2373–2383. <https://doi.org/10.1084/jem.20140116>
- Moser JAS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, et al., 2019. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 13(1): 3–9. <https://doi.org/10.1111/irv.12618>
- NIH, 2020. *Overweight and Obesity | NHLBI, NIH*.
- Pasquarelli-do-Nascimento G, Braz-de-Melo HA, Faria SS, Santos I de O, Kobinger GP, et al., 2020. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 11, p. 530). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00530>
- Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, et al., 2016. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes*, 65(1), 85–95. <https://doi.org/10.2337/db15-0399>
- Patel VB, Zhong JC, Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2016). Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. In *Circulation Research* (Vol. 118, Issue 8, pp. 1313–1326). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA.116.307708>
- Pinheiro T deA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, Pinheiro T de A, Ferreira ECN, et al., 2017. Obesity and malnutrition similarly alters the renin–angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 48:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio>

- 2017.06.008
- Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, et.al., 2020. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*, 21(11), 1–17. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>
- Robbins, 2012. Buku Ajar Patologi, Edisi 7. In *Nasional.2*.
- Roy S, Mazumder T, & Banik S., 2020. The Association of Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus with COVID-19 (SARS-CoV-2) and Their Possible Mechanisms. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1077–1082. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00376-z>
- Ryan PM, & Caplice NM., 2020. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity*, 28(7): 1191–1194. <https://doi.org/10.1002/oby.22843>
- Sherwood, 2016. *Human Physiology From Cell to Systems*. 4(1).
- Shimizu I, & Walsh K., 2015. The Whitening of Brown Fat and Its Implications for Weight Management in Obesity. *Current Obesity Reports*, 4(2): 224–229. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0157-8>
- Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, & Beck MA., 2007. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *Journal of Nutrition*, 137(5): 1236–1243. <https://doi.org/10.1093/jn/137.5.1236>
- Synd EM, Bandaru P, Rajkumar H, & Nappanveetil G., 2013. The Impact of Obesity on Immune Response to Infection and Vaccine: An Insight into Plausible Mechanisms. *Endocrinol Metab Syndr*, 2(2). <https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000113>
- Teran-Cabanillas E, Montalvo-Corral M, Caire-Juvera G, Moya-Camarena SY, & Hernández, J, 2013. Decreased interferon- α and interferon- β production in obesity and expression of suppressor of cytokine signaling. *Nutrition*, 29(1), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.04.019>

- Tim COVID-19 IDAI, & Covid-19, P. T. 2020. *Protokol Tatalaksana Covid-19*. 1, 1–50. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Tosepu R, Gunawan J, Effendy DS, Ahmad LOAI, Lestari H, et al., 2020. Correlation between weather and Covid-19 pandemic in Jakarta, Indonesia. *Science of the Total Environment*, 725. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138436>
- Wagner PD., 2015. The physiological basis of pulmonary gas exchange: Implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *European Respiratory Journal*, 45(1): 227–243. <https://doi.org/10.1183/09031936.00039214>
- Whitmire JK., 2019. *Tissue and Increases Vulnerability to Infection*. 27(2), 514–524. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.030>. Obesity
- WHO. 2020. *Obesity and overweight*.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et.al., 2020. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7): 934–943.
- Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang, P, et al., 2020. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell*, 27(1): 125-136.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015>
- Yao XH, He ZC, Li TY, Zhang HR, Wang Y., 2020. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. In *Cell Research* (Vol. 30, Issue 6, pp. 541–543). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0318-5>
- Zhang, Haibo, Penninger JM, Li Y, Zhong N, et al., 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
- Zhang, Hongyan, Wang LL, Chen YY, Wu, Q., et.al., 2020. Ce Pt Us Cr Ip T Ce Pt Us Cr T. *Cancer*, 46(May), 1–17.
- Zhao L., 2020. Obesity Accompanying

- COVID-19: The Role of Epicardial Fat. In *Obesity*. 28(8): 1367. Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/oby.22867>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al., 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou H, & Liu F., 2018. Regulation, Communication, and Functional Roles of Adipose Tissue-Resident CD4+ T Cells in the Control of Metabolic Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 9(August), 1961. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01961>
- Zhu Y, Jiang M, Gao L, & Huang X., 2020. *Single cell analysis of ACE2 expression reveals the potential targets for 2019-nCoV*. <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0221.v1>