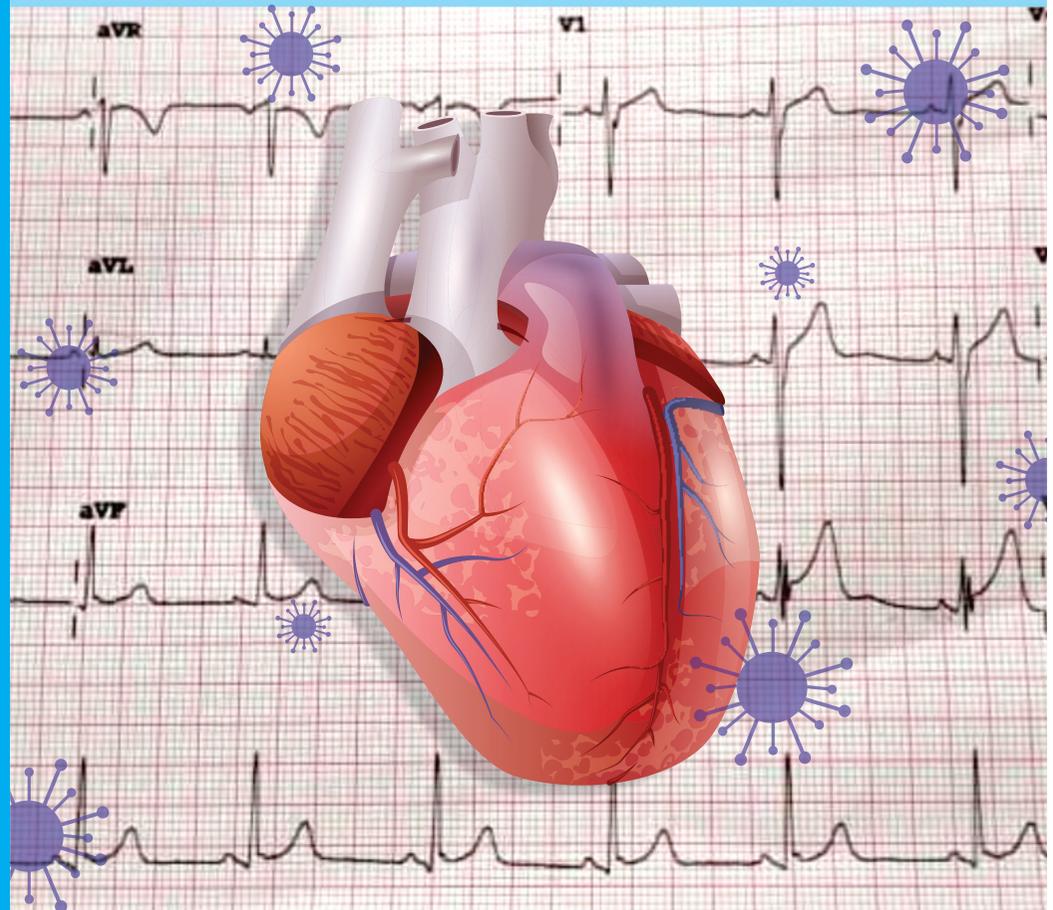




# ARITMIA PADA COVID-19

## “Diagnosis dan Penatalaksanaan”



dr. Djallalluddin, M.Kes, PKK, Sp.PD, K-KV, FINASIM  
dr. Lingga Suryakusumah, Sp.PD  
dr. Anggarda Kristianti Utomo  
dr. Indra Maulana Sulaeka

# ARITMIA PADA COVID-19

## “Diagnosis dan Penatalaksanaan”



Buku ini mengulas tentang Aritmia pada Covid-19 . Konten di dalamnya meliputi Definisi Covid-19, Morfologi Aritmia , Aritmia pada Covid-19 , serta Tatalaksana Aritmia pada Covid-19 . Disajikan dengan bahasa yang lugas dan mudah dipahami, sehingga dapat menjadi kajian keilmuan bagi akademisi dan mahasiswa dalam bidang kesehatan.



Published by :  
IRDH (International Research and Development for Human Beings)  
(Anggota IKAPI) No 159-JTE-2017  
Office : Jl. Sokajaya 59 Purwokerto  
Perum New Villa Bukit Sengkaling C9 No 1 Malang  
HP/WA. 081 357 217 319 / 089 621 424 412  
Website : [www.irdhcenter.com](http://www.irdhcenter.com) Email : [buku.irdh@gmail.com](mailto:buku.irdh@gmail.com)



dr. Djallalluddin, dkk  
ARITMIA PADA COVID-19 “Diagnosis dan Penatalaksanaan”  
2022

**ARITMIA PADA COVID-19**  
**“DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN”**

**dr. Djallaluddin, M.Kes, PKK, Sp.PD, K-KV, FINASIM**

**dr. Lingga Suryakusumah, Sp.PD**

**dr. Anggarda Kristianti Utomo**

**dr. Indra Maulana Sulaeka**

**CV. IRDH**

**ARITMIA PADA COVID-19**  
**“DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN”**

Penulis : dr. Djallalluddin, M.Kes, PKK,Sp.PD,K-KV, FINASIM  
dr. Lingga Suryakusumah, Sp.PD  
dr. Anggarda Kristianti Utomo  
dr. Indra Maulana Sulaeka

Editor : Dr. Ir. Gusti Rusmayadi, M.Si

Penata Letak : Anita Ratna Wati, S.Si.

Pracetak dan Produksi: Dito Aditia, S.Pi.

Perancang Sampul : Meva Ainawati

Hak Cipta © 2022, pada penulis  
Hak publikasi pada CV IRDH  
Dilarang memperbanyak, memperbanyak sebagian atau seluruh isi dari  
buku ini dalam bentuk apapun, tanpa izin tertulis dari penerbit.

Cetakan Pertama April, 2022  
Penerbit CV IRDH  
Anggota IKAPI No. 159-JTE-2017  
Office: Jl. Sokajaya No. 59 Purwokerto  
Perum New Villa Bukit Sengkaling C9 No. 1 Malang  
HP : 0813 5721 7319, WA : 089 621 424 412  
[www.irdhcenter.com](http://www.irdhcenter.com)  
Email: [buku.irdh@gmail.com](mailto:buku.irdh@gmail.com)

ISBN : 978-623-375-029-5  
i-xi + 131 hlm, 17,6 cm x 25 cm

## **KATA PENGANTAR**

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum wa Rahmatullah wa Barakatuh

Puji syukur ke khadirat Allah yang Maha Kuasa, atas limpahan berkah dan rahmat-Nya lah, penulis dapat menyelesaikan buku berjudul “Aritmia Pada Covid-19 : Diagnosis dan Penatalaksanaan” ini. Buku ini bertujuan untuk mempermudah pembaca memahami dalam memahami Aritmia Pada Covid-19.

Konten di dalamnya meliputi Definisi Covid-19, Morfologi Aritmia , Aritmia pada Covid-19, serta Tatalaksana Aritmia pada Covid-19 . Disajikan dengan bahasa yang lugas dan mudah dipahami, sehingga dapat menjadi kajian keilmuan bagi akademisi dan mahasiswa dalam bidang kesehatan.

Tentunya, buku ini jauh dari kesempurnaan. Penulis sangat terbuka dalam menerima masukan dan saran dari segenap pembaca, sehingga penulis dapat menghasilkan karya yang lebih baik di waktu yang akan datang.

Wassalamualaikum wa Rahmatullah wa Barakatuh

Kalimantan Selatan, Maret 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR GAMBAR .....	iv
DAFTAR TABEL.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II   COVID-19.....	4
2.1 Definisi COVID-19.....	4
2.1.1 Morfologi SARS-CoV-2.....	6
2.1.2 Patofisiologi.....	8
2.1.3 Manifestasi Klinis.....	11
2.1.4 Komplikasi Jantung.....	14
2.2 Prevalensi Komplikasi Kardiovaskuler Pada COVID-19.....	21
2.3 Patofisiologi Komplikasi Kardiovaskular Pada COVID-19 ..	23
2.4 Komplikasi Kardiovaskular Pada COVID-19.....	25
2.4.1 Miokarditis.....	25
2.4.2 Infark Miokard Akut (IMA).....	30
2.4.3 Gagal Jantung Akut dan Kordimiopati.....	33
2.4.4 Aritmia.....	38
2.4.5 Tromboemboli Vena.....	43
2.4.6 Penyakit Pantung Rematik dan COVID-19.....	49
2.4.7 Komplikasi Jangka Panjang.....	50
BAB III ARITMIA .....	53
3.1 Morfologi Aritmia.....	53
3.1.1 Bradiaritmia.....	53

3.1.2	Takiaritmia .....	59
3.1.3	Aritmia Pada COVID-19.....	65
3.2	Tatalaksana Aritmia pada COVID-19 .....	92
3.2.1	Bradikardia dan blok atrioventrikular .....	92
3.2.2	Sinus takikardia .....	93
3.2.3	Sindrom takikardia ortostatik postural .....	94
3.2.4	Takikardia supraventrikular .....	94
3.2.5	Atrial Vibrilasi .....	945
3.2.6	Ventrikel takikardia/ fibrilasi .....	102
3.2.7	Monitor QT interval.....	105
3.2.8	<i>Torsade de pointes</i> (TdP).....	113
BAB IV RINGKASAN .....		115
DAFTAR PUSTAKA .....		117
INDEKS .....		122
GLOSARIUM .....		125
TENTANG PENULIS .....		128

## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1.** Struktur dan pengkodean genome pada SARS-CoV-2. Atas: Ilustrasi SARS-CoV-2 yang menunjukkan morfologi virus. Bawah: Struktur genomik SARS-CoV-2.<sup>8</sup> .....7
- Gambar 2.** Mekanisme SARS-CoV-2 masuk kedalam inang. A) Mekanisme yang disederhanakan dari masuknya virus SARS-CoV-2 ke sel inang. Virus SARS-CoV-2 mengekspresikan protein *spike* dengan subunit S1 yang berikatan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang diekspresikan pada sel inang. B) Setelah mengikat ke ACE2 inang, *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) inang melakukan *priming protein* yang menyebabkan perubahan konformasi, masuknya sel virus dan menginfeksi sel. C) Antibodi terhadap subunit S1 dari protein *spike*, ACE2 dan TMPRSS2 adalah target terapi potensial yang mengurangi infektivitas virus.<sup>9</sup> .....9
- Gambar 3.** Efek pengikatan SARS-CoV-2 ke *angiotensin-converting enzyme* (ACE) 2. ACE2, reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2, mengubah angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin (1-7) [Ang-(1-7)], yang berefek vasodilator, antiinflamasi. Pengikatan SARS-CoV-2 ke enzim, difasilitasi oleh *transmembrane serine proteases* (TMPRSS2), yang menentukan ketidakseimbangan pada Ang II dan Ang-(1-7).<sup>10</sup> .....10
- Gambar 4.** Progresivitas infeksi COVID-19 terdiri atas Fase 1: *Early Infection Stage*/Tahap Infeksi Awal, terjadi penyebaran virus dan proliferasi disertai respon imun bawaan. Fase 2: *Pulmonary Stage*/Tahap Paru. Pada fase ini terjadi kerusakan jaringan paru-paru, vasodilatasi pembuluh darah paru, peningkatan permeabilitas endotel, dan rekrutmen leukosit. Fase 3: *Hyperinflammation Stage*/Tahap Hiperinflamasi. Pada tahap ini terjadi eksaserbasi respon imun.<sup>12</sup> .....12
- Gambar 5.** Kemungkinan mekanisme kerusakan kardiovaskular karena COVID-19. DIC: *disseminated intravascular coagulation*;

	SARS-CoV-2: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> . <sup>16</sup> .....	19
<b>Gambar 6.</b>	Efek samping obat terhadap jantung pada pasien infeksi COVID-19. COVID-19: <i>coronavirus disease 2019</i> ; TdP: <i>torsade de pointes</i> . <sup>18</sup> .....	20
<b>Gambar 7.</b>	Peran ACE2 pada renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). .....	25
<b>Gambar 8.</b>	Patofisiologi miokarditis SARS-CoV-2. ....	28
<b>Gambar 9.</b>	Protokol diagnostik dan manajemen yang disarankan untuk miokarditis terkait SARS-CoV-2. ....	29
<b>Gambar 10.</b>	Diagram skema tentang kemungkinan mekanisme patofisiologis cedera miokard akut pada infeksi COVID-19. ....	31
<b>Gambar 11.</b>	Algoritma yang diusulkan untuk diagnosis dan pengobatan cedera miokard dan infark miokard akut pada pasien dengan terkonfirmasi COVID-19. ....	32
<b>Gambar 12.</b>	Diagram skematik mekanisme COVID-19 yang diduga menyebabkan gagal jantung. ....	36
<b>Gambar 13.</b>	Mekanisme potensial aritmia dan COVID-19. ....	39
<b>Gambar 14.</b>	Mekanisme patofisiologis terkait penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) – terkait trombosis dan koagulopati. A, Interaksi sindrom pernafasan akut parah coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dengan sel endotel (pneumosit tipe II, loop kapiler glomerulus, dan kapiler usus kecil). Ketidakseimbangan enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dari jenis sel ini. Lebih lanjut, infeksi sel dan inflamasi yang diinduksi pada perisit dan sel endotel dapat meningkatkan apoptosis lokal dan sitokin inflamasi yang poten. B, Proses inflamasi di alveoli paru, menyebabkan edema jaringan paru dan koagulopati intravaskular. C, Pemilihan komplikasi trombotik pada COVID-19 dan perkiraan frekuensinya. D, Usulan jalur trombosis intravaskular yang mengarah ke komplikasi trombosis mikrovaskular dan makrovaskular. Karena produksi sitokin lokal dan sistemik yang kuat, trombosit diaktifkan dan berinteraksi dengan neutrofil. Proses	

neutrofil extracellular trap (NET)osis juga dapat merangsang produksi trombin dan deposisi fibrin. Kelebihan deposisi fibrin dan penghentian fibrinolisis menyebabkan trombosis intravaskular dan, akhirnya, komplikasi tromboemboli klinis. Garis hitam dan hitam runcing menunjukkan koneksi jalur, garis merah runcing menunjukkan penghambatan, dan panah hijau menunjukkan agonis. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; anti-Xa, anti-factor Xa; AT1, angiotensin II receptor type 1; CAHA, COVID-19-associated hemostatic abnormalities; D-D, D-dimer; DTI, direct thrombin inhibitor; IL, interleukin; LMWH, low-molecular-weight heparin; PAI-1, plasminogen activator inhibitor I; PFD, fibrin degradation product; r-tPA, recombinant tPA; TMPRSS2, transmembrane protease serine 2; tPA, tissue-type plasminogen activator; TriS, synthesized trisulfated heparin; and UFH, unfractionated heparin.....46

- Gambar 15.** Sindrom bradikardi-takikardi: atrial fibrilasi tiba-tiba berhenti dan diikuti oleh jeda hingga denyut sinus pertama karena pemanjangan waktu perbaikan nodus sinus.<sup>21</sup> .....55
- Gambar 16.** Spektrum AV blok. A) AV blok derajat 1 dengan interval PR kira-kira 280 msec. B) AV blok derajat 2 tipe 2, dengan blok konduksi mengikuti gelombang P. C) AV blok derajat 3 (AV blok total), dengan disosiasi antara denyut atrium dan ventrikel dan ritme *escape* ventrikel kompleks yang luas.<sup>20</sup> .....58
- Gambar 17.** AV blok derajat 2 tipe 1 (Wenckebach) dengan rasio 6:5.<sup>21</sup> .....58
- Gambar 10.** *Atrioventricular nodal reentrant tachycardia* (AVNRT). Gelombang P jelas pada segmen ST dengan RP panjang dan interval PR pendek.<sup>22</sup> .....60
- Gambar 19.** *Orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia* (AVRT). Terdapat *downsloping* depresi segmen ST 2.0 mm atau lebih pada lead inferior (II, aVF) dan prekordial (V2–V6) dan *upsloping* elevasi segmen ST 1.0 mm atau lebih pada aVR.<sup>22</sup> .....60

- Gambar 20.** *Focal atrial tachycardia*. Konduksi AV 1:1 normal, gelombang P terlihat jelas dengan PR interval normal.<sup>22</sup> 61
- Gambar 21.** Atrial fibrilasi. Gelombang P tidak terlihat dengan respon ventrikel ireguler.<sup>22</sup> .....62
- Gambar 22.** Atrial flutter. Tampak gelombang flutter “saw-tooth”.<sup>22</sup> 63
- Gambar 23.** Ventrikel takikardia. Tampak kompleks QRS lebar yang timbul berturut-turut dan terus menerus dengan kecepatan >150x/menit<sup>22</sup> .....64
- Gambar 24.** Mekanisme potensial aritmia dan COVID-19. Risiko aritmia dimediasi oleh hipoksia, miokarditis, strain miokardium, iskemia miokardium, efek obat, ketidakseimbangan volume intravaskular, dan ketidakseimbangan elektrolit. ACE2: *angiotensin-converting enzyme 2*; ARDS: *acute respiratory distress syndrome*; CYP450: *cytochrome P450*; DIC: *disseminated intravascular coagulation*; GI: *gastrointestinal*; IL: *interleukin*; mRNA: *messenger RNA*.<sup>25</sup> .....70
- Gambar 25.** Skema menggambarkan berbagai aritmia yang ditemui pada pasien dengan infeksi COVID-19 sebagai konsekuensi dari infeksi virus yang mempengaruhi jantung dan paru-paru dan/atau menghasilkan inflamasi sistemik, proaritmik dari terapi COVID dan interaksi obat yang mungkin terjadi. AF: *atrial fibrillation*; AVB: *atrioventricular block*; LQT: *long QT interval*; PEA: *pulseless electrical activity*; SB: *sinus bradycardia*; SCD: *sudden cardiac death*; SNS: *sympathetic nervous system*; STach: *sinus tachycardia*; TdP: *torsade des pointes*; VAs: *ventricular arrhythmias*; VF: *ventricular fibrillation*; VT: *ventricular tachycardia*.<sup>2</sup> .....71
- Gambar 26.** Aritmia jantung selama dan setelah infeksi COVID-19 pada berbagai kondisi seperti disfungsi autonom, inflamasi sistemik, cedera nodus AV, dan trombosis/miokarditis.<sup>26</sup> .....72
- Gambar 27.** Blok atrioventrikular pada pria, 76 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks menunjukkan pneumonia multifokal dan kardiomegali; (B) EKG menunjukkan disosiasi atrioventrikel, blok *high-degree*.<sup>27</sup> .....74

- Gambar 28.** Syok kardiogenik dan *pulseless electrical activity* (PEA) pada pria, 70 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks portabel yang menunjukkan opasitas bilateral yang tidak merata; (B) EKG saat presentasi menunjukkan sinus takikardia dengan *left bundle branch block*; (C) strip telemetri yang menunjukkan blok jantung mendadak tanpa escape rhythm.<sup>27</sup> .....74
- Gambar 29.** Mekanisme terjadinya atrial fibrilasi pada pasien infeksi COVID-19. Peningkatan ekspresi ACE2 pada seseorang dengan atrial fibrilasi, gagal jantung, atau keduanya dapat meningkatkan kerentanan infeksi SARS-CoV-2.<sup>29</sup> .....77
- Gambar 30.** Atrial fibrilasi pada pria, 56 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks menunjukkan opasitas lobus bawah bilateral; (B) EKG menunjukkan atrial fibrilasi dengan denyut ventrikel cepat.<sup>27</sup> .....78
- Gambar 31.** Mekanisme yang mendasari risiko aritmia ventrikel pada pasien dengan infeksi COVID-19. Kerusakan jantung akut dan terapi antivirus dianggap sebagai pencetus utama peningkatan risiko aritmia pada pasien dengan COVID-19. Cedera miokardium akibat invasi virus langsung ke jantung, serta konsekuensi tidak langsung dari keterlibatan paru yang berat (kerusakan kardiomyosit yang dimediasi hipoksia). Kombinasi farmakologi, termasuk beberapa obat di luar label yang digunakan untuk melawan invasi/replikasi virus seperti antimalaria (klorokuin/hidroksiklorokuin), protease inhibitor (lopinavir/ritonavir), dan makrolid (azitromisin) dapat memperpanjang interval QT yang dikoreksi (QTc) dan meningkatkan risiko *Torsades de Pointes*. Respon imun-inflamasi sistemik abnormal yang ditimbulkan oleh virus (*cytokine storm*) lebih jauh dapat meningkatkan kecenderungan kejadian aritmia, termasuk aritmia ventrikuler maligna. Selain berpartisipasi dalam cedera miokardium, sitokin inflamasi, terutama IL-6 (*interleukin 6*), meningkatkan perpanjangan QTc baik secara langsung dengan memodulasi saluran ion kardiomyosit dan secara tidak langsung dengan meningkatkan ketersediaan

kombinasi obat pemanjangan QT (melalui penghambatan CYP450 [sitokrom P450]-3A4). Selain itu, sebagai akibat dari stimulasi langsung sistem saraf otonom, sitokin inflamasi dapat menyebabkan hiperaktivasi sistem simpatis jantung, yang meningkatkan ketidakstabilan listrik jantung. SARS-COV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*.<sup>30</sup> .....80

**Gambar 32.** Data telemetri menunjukkan onset dan resolusi dari *torsade de pointes* pada pria, 73 tahun, dengan infeksi COVID-19 berat disertai gagal ginjal akut. Durasi dari EKG strip tunggal adalah 15 detik.<sup>31</sup> .....82

**Gambar 33.** Ventrikel takikardia polimorfik pada wanita, 64 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks menunjukkan opasitas bilateral; (B) strip telemetri menunjukkan *torsades de pointes*; (C) EKG didapatkan inversi gelombang T dan pemanjangan QT.<sup>27</sup> .....83

**Gambar 34.** Alur manajemen pasien atrial fibrilasi dengan COVID-19. Dilakukan penilaian risiko CHA2DS2-VaSc (minimal 2 skor pada pria dan 3 skor pada wanita) untuk pemberian Enoxaparin, jika terdapat kontraindikasi pertimbangkan pemberian Edoxaban atau VKA dengan monitoring level plasma dari obat atau INR. Dilakukan penilaian status hemodinamika, jika tidak stabil dilakukan kardioversi dengan terlebih dahulu memberikan obat anestesi, disarankan Propofol intravena atau Sevofluran inhalasi. Jika stabil, dilakukan kontrol *rate* dengan beta bloker, disarankan dengan Esmolol intravena atau Atenolol oral, namun jika tidak efektif dapat dipertimbangkan pemberian digoxin. Jika masih bergejala diberikan kontrol irama, disarankan dengan Vernakalant, dapat dipertimbangkan pula pemberian Ibutilide/Propafenone.<sup>35</sup> .....98

**Gambar 35.** Manajemen takiaritmia atrial. Pada atrial fibrilasi atau atrial flutter episode baru dengan hemodinamik stabil, *fast ventricular rate* dan keterlibatan paru akut dilakukan kontrol *rate* dengan beta bloker, diltiazem/verapamil, digoxin, amiodarone. Setelah itu dilakukan penilaian kembali irama EKG setelah sembuh dan evaluasi

pemberian kontrol *rate*, kontrol irama, dan antikoagulan. Jika masih bepegala atau terdapat perubahan hemodinamik dilakukan kardioversi. Manajemen kontrol *rate* juga ditambahkan terapi antikoagulan CHA2DS2-VaSC $\geq$ 1. Jika hemodinamik tidak stabil dapat dilakukan kardioversi. Pemberian kardioversi disertai dengan kontrol irama dengan profanone, amiodarone, dan antikoagulan CHA2DS2-VaSC $\geq$ 1.<sup>15</sup> ..... 101

**Gambar 36.** Alur manajemen penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin pada pasien COVID-19. Pada pasien yang disertai penyakit jantung dengan perburukan gejala dan adanya cedera jantung dan gejala sedang-berat, lakukan ekokardiogram dan EKG. Jika struktur jantung normal dan QTc $<$ 500, evaluasi QTc 2-4 jam setelah dosis ke 2-4. Jika struktur jantung normal dan QTc $>$ 500 hasil ekokardiografi terjadi kardiomiopati ringan, hipertrofi ringan dan QTc $<$ 500 maka konsultasikan ke kardiologi, monitoring jarak jauh, turunkan dosis, evaluasi QTc 2-4 jam setelah dosis ke 2-4 dan EKG/hari jika QTc awal $>$ 500. Pada pasien dengan kardiomiopati ringan, hipertrofi ringan dan QTc $>$ 500 dan kelainan struktural jantung sedang-berat, CLBBB, gangguan konduksi lanjut tanpa ICD/PPM dan QTc $<$ 500 maka perlu dilakukan konsultasi ke kardiologi, monitoring monitoring jarak jauh, turunkan dosis, evaluasi QTc 2-4 jam setelah dosis ke 2-4 hingga stabil dan EKG/hari jika QTc awal $>$ 500. Namun, jika QTc $>$ 500 langsung pertimbangkan alternatif pengobatan.<sup>18</sup> ..... 11104

**Gambar 37.** Takiaritmia ventrikular sesuai dengan rekomendasi dari *European Society of Cardiology*<sup>15</sup> ..... 105

**Gambar 38.** Alur manajemen obat selain klorokuin/hidroksiklorokuin yang menyebabkan pemanjangan QT pada pasien COVID-19. Pada obat yang berpotensi menyebabkan pemanjangan QT (selain klorokuin/hidroksiklorokuin), adanya penyakit jantung dengan perburukan gejala dan cedera jantung dan gejala sedang-berat perlu dilakukan ekokardiogram dan EKG. Pada hasil ekokardiografi struktur jantung normal, kardiomiopati ringan,

dan hipertrofi ringan dan  $QTc < 500$  perlu dilakukan evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4. Jika  $QTc > 500$ , konsultasikan ke kardiologi, monitoring jarak jauh, evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4 dan EKG/hari. Pada pasien dengan penyakit struktur jantung sedang-berat, bradikardia signifikan tanpa ICD/PPM dan  $QTc < 500$  perlu dilakukan konsultasi ke kardiologi, monitoring jarak jauh, dan evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4. Jika  $QTc > 500$  maka perlu dipertimbangkan alternatif dan konsultasi ke kardiologi, monitoring jarak jauh dan EKG/hari.<sup>18</sup> .....110

**Gambar 39.** Alur manajemen penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin pada pasien COVID-19. Pada pasien yang disertai penyakit jantung dengan perburukan gejala dan adanya cedera jantung dan gejala sedang-berat, lakukan ekokardiogram dan EKG. Jika struktur jantung normal dan  $QTc < 500$ , evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4. Jika struktur jantung normal dan  $QTc > 500$  hasil ekokardiografi terjadi kardiomiopati ringan, hipertrofi ringan dan  $QTc < 500$  maka konsultasikan ke kardiologi, monitoring jarak jauh, turunkan dosis, evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4 dan EKG/hari jika  $QTc$  awal  $> 500$ . Pada pasien dengan kardiomiopati ringan, hipertrofi ringan dan  $QTc > 500$  dan kelainan struktural jantung sedang-berat, CLBBB, gangguan konduksi lanjut tanpa ICD/PPM dan  $QTc < 500$  maka perlu dilakukan konsultasi ke kardiologi, monitoring monitoring jarak jauh, turunkan dosis, evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4 hingga stabil dan EKG/hari jika  $QTc$  awal  $> 500$ . Namun, jika  $QTc > 500$  langsung pertimbangkan alternatif pengobatan.<sup>18</sup> .....111

**Gambar 40.** Alur manajemen klorokuin dan hidroksiklorokuin pada rawat jalan. Pada pasien dengan  $QTc < 500$  dilakukan *follow up* setelah pemberian obat dosis ke 2-4, dan jika  $QTc > 500$  pertimbangkan manfaat dan risiko pengobatan, konsultasi kardiologi dan pertimbangan monitoring jantung berkelanjutan. Pertimbangkan alternatif jika terjadi sinkop kardiogenik, TdP, inisial  $QTc < 500$  dan selanjutnya  $QTc > 500$ , perubahan  $QTc > 60 / > 130\%$ , LBBB

baru, *high grade* AV blok, dan perburukan gejala kardiak.<sup>18</sup> .....112

**Gambar 41.** Manajemen pemanjangan interval QT. Pertimbangkan memulai terapi tanpa EKG pada beberapa kondisi dan koreksi semua penyebab pemanjangan QT yang dapat dimodifikasi. Jika  $QTc \geq 500$  atau  $\geq 550$  pada  $qRS > 120$  maka perlu dilakukan evaluasi manfaat dan risiko pemberian obat yang menyebabkan pemanjangan QT dan dilakukan monitoring EKG. Jika  $QTc < 500$  maka dimulai terapi COVID-19 dan dilakukan EKG 1 hari setelah terapi atau setelah 2 dosis obat. Jika pada EKG didapatkan  $QTc < 500$  atau  $\Delta QTc \geq 60$  atau terdapat VES.<sup>15</sup> ..... 113

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Manifestasi berdasarkan organ dari infeksi COVID-19 .....	13
<b>Tabel 2.</b> Prevalensi penyakit kardiovaskular dan metabolik pada pasien covid-19 .....	22
<b>Tabel 3.</b> Daftar obat yang berpotensi perpanjangan interval QT .....	42
<b>Tabel 4.</b> Penyebab bradikardia .....	54
<b>Tabel 5.</b> Obat yang memperpanjang QT pada infeksi COVID-19 .....	84
<b>Tabel 6.</b> Faktor risiko pemanjangan QT akibat obat.....	85
<b>Tabel 7.</b> Pengukuran untuk mencegah aritmia pada pasien dengan infeksi COVID-19 .....	109

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* novel. Virus ini pertama kali ditemukan di Wuhan, Tiongkok, pada Desember 2019, dengan pasien yang mengalami pneumonia tanpa sebab yang jelas. Peningkatan secara eksponensial dari kasus global dan mortalitasnya menyebabkan krisis kesehatan publik secara global sehingga menyebabkan *World Health Organization (WHO)* mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi pada 21 Maret 2020. Hampir 5.5 juta kasus konfirmasi dan hampir 350.000 kematian dan masih terus bertambah jumlahnya.<sup>1</sup>

Penyakit kardiovaskular menjadi sangat penting dihubungkan dengan adanya infeksi COVID-19. COVID-19 dapat mencetuskan sitokin dan kemokin multipel yang menyebabkan inflamasi vaskular, instabilitas plak dan inflamasi miokardium. Riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya memperparah infeksi COVID-19 dengan peningkatan risiko efek samping. Manifestasi kardiovaskular yang dapat terjadi adalah gagal jantung, syok kardiogenik, aritmia, inflamasi jantung dan manifestasi koroner dari COVID-19.<sup>1</sup> Menurut data, ±20-36% pasien COVID-19 menderita cedera miokardium akut dengan angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami cedera, sepadan dengan tingkat peningkatan troponin jantung.<sup>2</sup> Insiden cedera jantung lebih banyak ditemukan pada kasus berat atau kritis, antara 22%-44% dibandingkan dengan insiden pada

kasus yang ringan 2%-4%. Cedera jantung secara tidak langsung meningkatkan risiko kematian pada pasien dengan infeksi COVID-19.<sup>3</sup>

Dalam sebuah laporan dari Wuhan, Cina, 16.7% pasien yang dirawat di rumah sakit dan 44.4% pasien di unit perawatan intensif (ICU) dengan COVID-19 mengalami aritmia.<sup>4</sup> Sebuah penelitian menunjukkan bahwa di antara 700 pasien dengan COVID-19, didapatkan 9 serangan jantung, 25 atrial fibrilasi, 9 bradikardia dan 10 supraventrikular takikardia. Pada penelitian lainnya, di antara 187 pasien positif COVID-19 yang dikonfirmasi, 52 (27.8%) mengalami cedera miokardium yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar troponin jantung. Selama rawat inap, 11 (5.9%) pasien mengalami ventrikel takikardia/ ventrikel fibrilasi; pasien dengan peningkatan kadar troponin lebih sering terjadi aritmia ventrikel (17.3% vs 1.5%), dibandingkan dengan kadar troponin normal. Pasien yang secara klinis stabil memiliki prevalensi aritmia yang rendah, sedangkan pasien yang sakit kritis memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk terjadi manifestasi kardiovaskular.<sup>2</sup>

Wen W dkk., melakukan penelitian meta analisis di Tiongkok dari 1 Januari hingga 25 Juli 2020 untuk mengevaluasi aritmia pada pasien dengan COVID-19 berat dan ringan. Sebanyak 1553 pasien COVID-19 didapatkan, 349 kasus (22.47%) dan 1.204 kasus (77.53%) masing-masing adalah pasien rawat inap yang sakit berat dan ringan. Sebanyak 790 (50.87%) pasien laki-laki, 105 kasus (30.09%) pasien rawat inap dengan COVID-19 derajat berat mengalami komplikasi aritmia dan 34 kasus (2.82%) pasien rawat inap dengan COVID-19 derajat ringan mengalami komplikasi aritmia. Aritmia berhubungan secara signifikan dengan pasien rawat inap COVID-19 derajat berat.<sup>5</sup>

Liao SC dkk., melakukan *review* sistematis dan meta analisis pada 17.435 pasien COVID-19. Insiden keseluruhan aritmia pada pasien COVID-19 adalah 16.8%. Kematian didapatkan sebesar 20.3% pada pasien COVID-19 yang mengalami aritmia.<sup>6</sup>

Identifikasi awal komplikasi COVID-19 berupa aritmia dan penatalaksanaan yang tepat harus dipahami oleh tim paramedis, sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan aritmia.

## BAB II | COVID-19

### 2.1 Definisi COVID-19

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARSCoV-2), merupakan virus korona pada manusia yang ketujuh, ditemukan di Wuhan, provinsi Hubei, Cina, selama epidemi pneumonia pada Januari 2020.<sup>5,6</sup> Sejak saat itu, virus tersebut telah menyebar ke seluruh dunia, dan hingga 20 Mei 2020 telah menginfeksi 4.806.299 orang, dan menyebabkan 318.599 kematian. SARS-CoV-2 serta SARS-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) menyebabkan pneumonia berat dengan tingkat kematian masing-masing 2,9%, 9,6% dan 36%.<sup>7</sup>

Pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dapat menunjukkan gejala mulai dari ringan hingga berat dengan sebagian besar populasi menjadi pembawa asimtomatik. Gejala yang paling umum dilaporkan termasuk demam (83%), batuk (82%) dan sesak napas (31%). Pada pasien dengan pneumonia, rontgen dada biasanya menunjukkan *ground-glass opacity*. Gejala gastrointestinal seperti muntah, diare, dan sakit perut didapatkan pada 2-10% pasien dengan COVID-19, dan pada 10% pasien, diare dan mual mendahului timbulnya gejala demam dan pernapasan.<sup>13</sup>

Meskipun target utama infeksi virus korona adalah paru, distribusi reseptor *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang luas di organ dapat menyebabkan kerusakan kardiovaskular, gastrointestinal, ginjal, hati, sistem saraf pusat dan mata.<sup>14</sup> Sistem kardiovaskular sering terpengaruh, dengan komplikasi termasuk

*myocardial injury, myocarditis, acute myocardial infarction*, gagal jantung, disritmia, dan kejadian tromboemboli vena.<sup>15</sup>

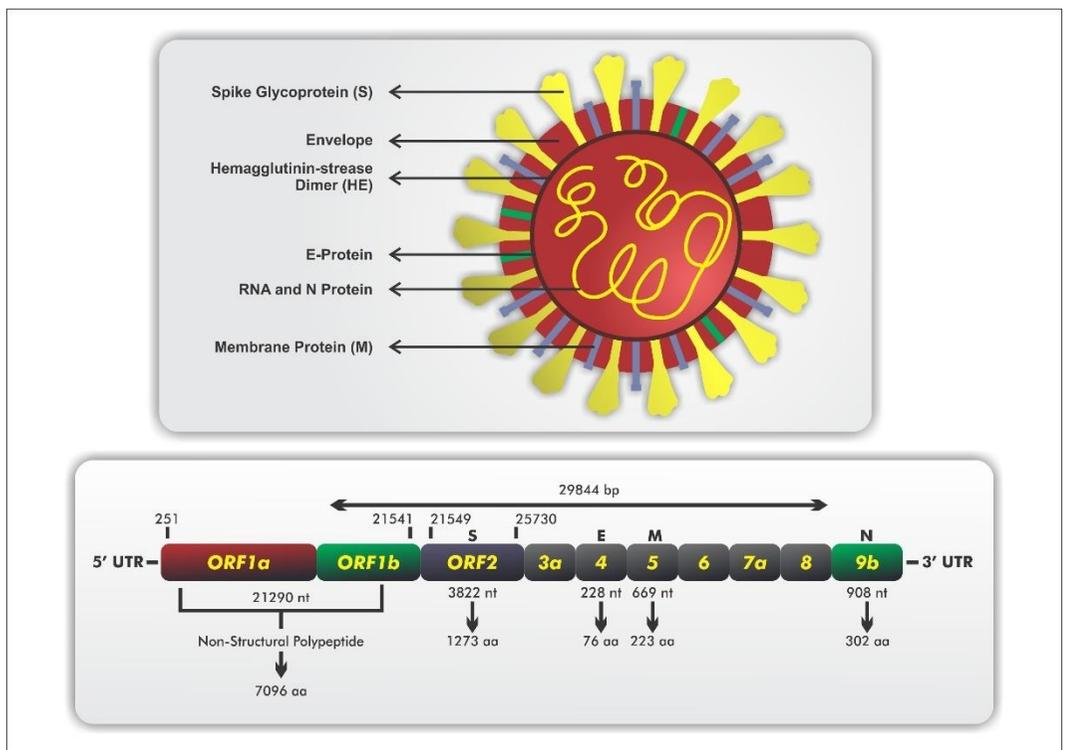
SARS-CoV-2 terutama memengaruhi saluran pernapasan dan pasien yang terinfeksi menderita pneumonia dan gejala mirip flu. Gejala umum COVID-19 adalah demam, batuk, sesak napas, nyeri otot, diare, kehilangan bau dan rasa, dan kelelahan. Pasien mungkin memerlukan perawatan intensif dan ventilasi buatan setelah mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).<sup>8</sup> Masa inkubasi rata-rata SARS-CoV-2 adalah 4–5 hari pada inang sebelum gejala muncul dan sebagian besar pasien mengalami gejala dalam 11-12 hari. Penderita COVID-19 biasanya mengalami sesak napas, batuk kering, demam, diare, mual, sakit kepala, nyeri otot dan pusing. *Viral load* SARS-CoV-2 mencapai puncaknya dalam waktu yang lebih singkat, yaitu waktu 5-6 hari sejak timbulnya gejala. Kasus COVID-19 yang berat berkembang menjadi ARDS, *cytokine storm*, kegagalan pernapasan dan komplikasi kardiovaskular dalam 8-15 hari setelah onset gejala.<sup>9</sup>

Spektrum infeksi klinis berkisar dari ringan sampai berat dengan mayoritas (81%) memiliki gejala ringan (tidak ada pneumonia atau pneumonia ringan) sedangkan gejala berat (didefinisikan sebagai frekuensi pernapasan  $\geq 30$ x/menit, hipoksia: saturasi oksigen darah  $\leq 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 < 300$ , dan/atau infiltrat paru  $> 50\%$  dalam 24-48 jam) terjadi pada 14%. Penyakit kritis (didefinisikan sebagai kegagalan pernafasan, syok septik, dan/atau disfungsi atau kegagalan beberapa organ) dilaporkan pada 5% subjek dengan tingkat *case fatality rate* (CFR) menjadi 2.3%. Diagnosis ditegakkan berdasarkan deteksi SARS-CoV-2 RNA dengan *reverse PCR* pada swab nasofaring atau

bronchoalveolar lavage. Foto toraks menunjukkan infiltrat interstitial khas dari infeksi virus atau konsolidasi sedangkan pada CT scan toraks tampak opasitas *ground-glass*, konsolidasi bilateral dan perifer terutama melibatkan lobus bawah.<sup>10</sup>

### **2.1.1 Morfologi SARS-CoV-2**

Virus memiliki beberapa *spike* glikoprotein berbentuk mahkota pada membran luar yang digunakan sebagai penahan pada sel inang, *lipid bilayer* yang mencakup protein membran (M), *hemagglutinin esterase* (HE) di dalam amplop, yang memiliki aktivitas enzimatis yang melemahkan pertahanan inang, yaitu asam salisilat dan membantu virus untuk memasukkan materi genetiknya, *envelope* (E), materi genetik RNA dan nukleoprotein (N) (Gambar 1). Genom SARS-CoV-2 berukuran sekitar 2,9 kb. Kode ORF1 (2.1 kb) pertama untuk dua (*Frameshift*) polipeptida non-struktural pp1a dan pp1b (berat -7.09 KD) dan beberapa protein non-struktural. Empat protein struktural utama dikodekan dari ORF yang berbeda (1) *spike* (S) [berfungsi dalam penempelan ke sel inang dan sebagai penginduksi antibodi penetralisir], (2) *envelope* (E), (3) *membrane* (M) dan (4) nukleokapsid (N).<sup>8</sup>



**Gambar 1.** Struktur dan pengkodean genome pada SARS-CoV-2. Atas: Ilustrasi SARS-CoV-2 yang menunjukkan morfologi virus. Bawah: Struktur genomik SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

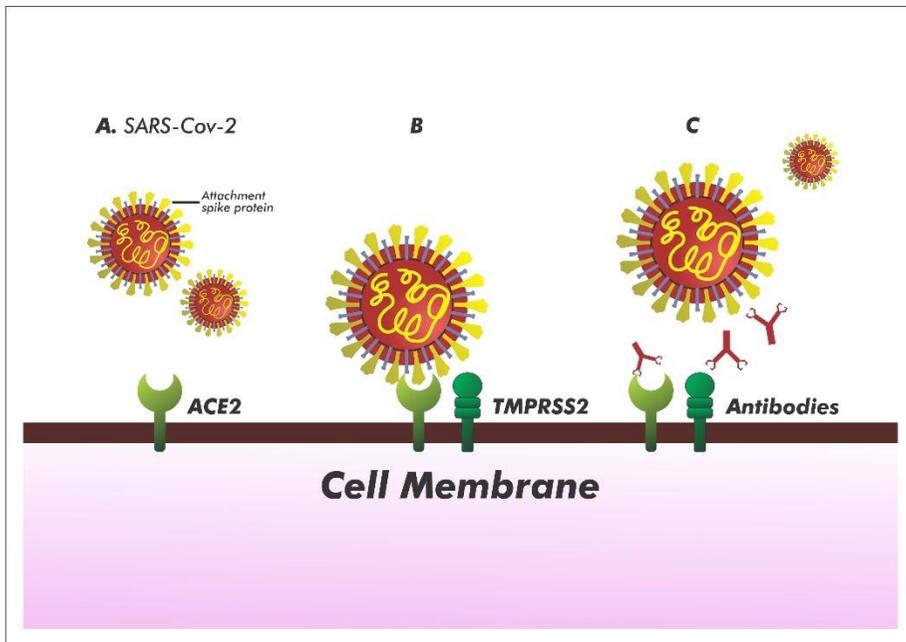
Terdapat enam strain berbeda dari SARS-CoV-2 yang teridentifikasi sejauh ini, yaitu, (1) strain L (berasal dari Wuhan, China dan induk ORF8-L84S Strain), (2) strain S (mutasi ORF8, L84S), (3) strain V (varian protein pengkode ORF3a NS3, G251V), (4) G (mutasi pada protein *Spike*, D614G), (5) strain GH (mutasi pada protein *Spike*, D614G dan ORF3a, Q57H) dan (6) GR (mutasi pada gen nukleokapsid, RG203KR). Di antara varian tersebut, strain G paling banyak ditemukan, mengalami beberapa mutasi sejak Januari 2020, dan bercabang menjadi subtype GR dan GH. Strain G dan GR banyak didapatkan di Eropa, termasuk di Italia, sedangkan strain GH tersebar

luas di Jerman dan Prancis. Varian paling dominan yang ditemukan di Amerika Utara adalah strain GH, dan subtype ini bersama dengan strain GR menyumbang 74% dari semua urutan global genom SARS-CoV-2. Sampai sekarang, strain G, GH dan GR terus meningkat secara global.<sup>8</sup>

### **2.1.2 Patofisiologi**

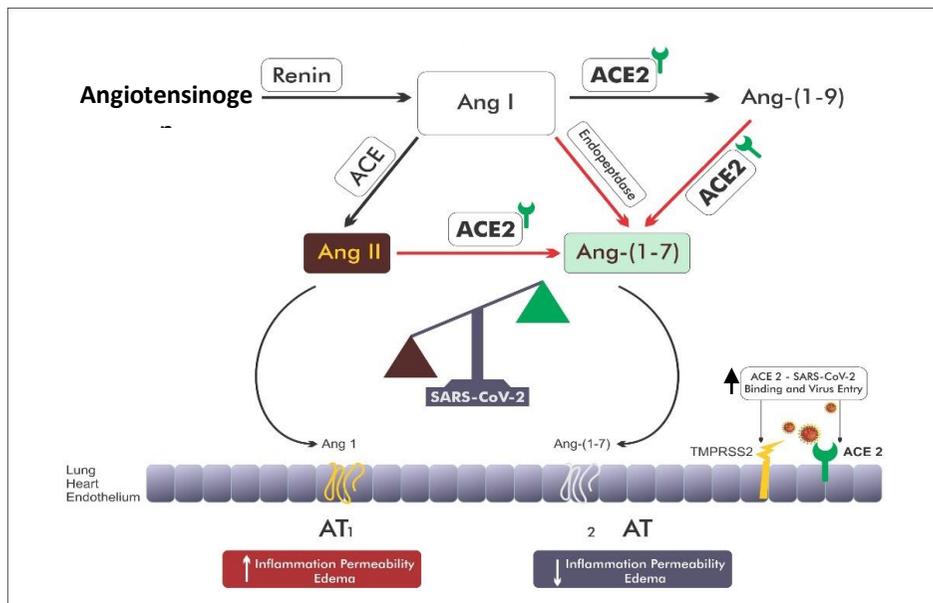
Virus SARS-CoV-2 ditularkan dari manusia ke manusia melalui *droplet*, *aerosol* (diameter > 5–10  $\mu\text{m}$ ) dan kontak langsung. Setelah berada pada inang, *spike* protein SARS-CoV-2 mengikat virus ke permukaan sel inang dengan mengikat reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2). ACE2 adalah protein membran yang banyak diekspresikan di paru, jantung, usus dan ginjal serta memiliki banyak fungsi fisiologis. ACE2 merupakan komponen sistem renin angiotensin yang penting dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular. Terjadinya kerusakan organ dapat secara langsung melalui masuknya virus selama infeksi atau melalui respon sekunder. Virus mengalami perubahan konformasi untuk menyatu dengan membran sel inang dan masuk ke dalam sitoplasma sel secara endosome melalui *Transmembrane Serine Protease 2* (TMPRSS2) dan lisosomal *cathepsin*. SARS-CoV-2 telah berevolusi untuk memanfaatkan beragam protease inang, seperti TMPRSS2 untuk primer S-protein (melalui ikatan dengan subunit S1 pada ACE2). Di dalam sel, virus melepaskan RNA genomnya dan berkembang biak menggunakan mesin molekuler inang. ACE2 diekspresikan dalam sel alveolar tipe II, portal masuk utama di paru, selain itu diekspresikan di jantung, usus, ginjal, sel epitel mukosa mulut dan lidah. Oleh karena itu SARS-CoV-2 membutuhkan ekspresi bersama ACE2 dan TMPRSS2 dalam tipe sel yang sama untuk masuk

dan menginfeksi sel (Gambar 2). ACE2 pada sel epitel alveolar tipe II memungkinkan masuknya virus sehingga terjadi kerusakan paru, sedangkan pada pericytes dan sel endotel, masuknya virus menyebabkan disfungsi mikrovaskuler dan koagulasi intravaskular diseminata.<sup>7-9</sup>



**Gambar 2.** Mekanisme SARS-CoV-2 masuk kedalam inang. A) Mekanisme yang disederhanakan dari masuknya virus SARS-CoV-2 ke sel inang. Virus SARS-CoV-2 mengekspresikan protein *spike* dengan subunit S1 yang berikatan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang diekspresikan pada sel inang. B) Setelah mengikat ke ACE2 inang, *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) inang melakukan *priming protein* yang menyebabkan perubahan konformasi, masuknya sel virus dan menginfeksi sel. C) Antibodi terhadap subunit S1 dari protein *spike*, ACE2 dan TMPRSS2 adalah target terapi potensial yang mengurangi infektivitas virus.<sup>9</sup>

Penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan COVID-19, melibatkan disregulasi sistem renin angiotensin/ACE2 karena infeksi SARS-CoV-2 dan komorbid seperti hipertensi. *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) 2, mengubah angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin (1-7) [Ang-(1-7)], yang memiliki efek vasodilator dan anti inflamasi. Pengikatan virus SARS-CoV-2 difasilitasi oleh *transmembrane serine proteases* (TMPRSS2), TMPRSS2 menentukan ketidakseimbangan Ang II dan Ang-(1-7) (Gambar 3).<sup>10</sup>



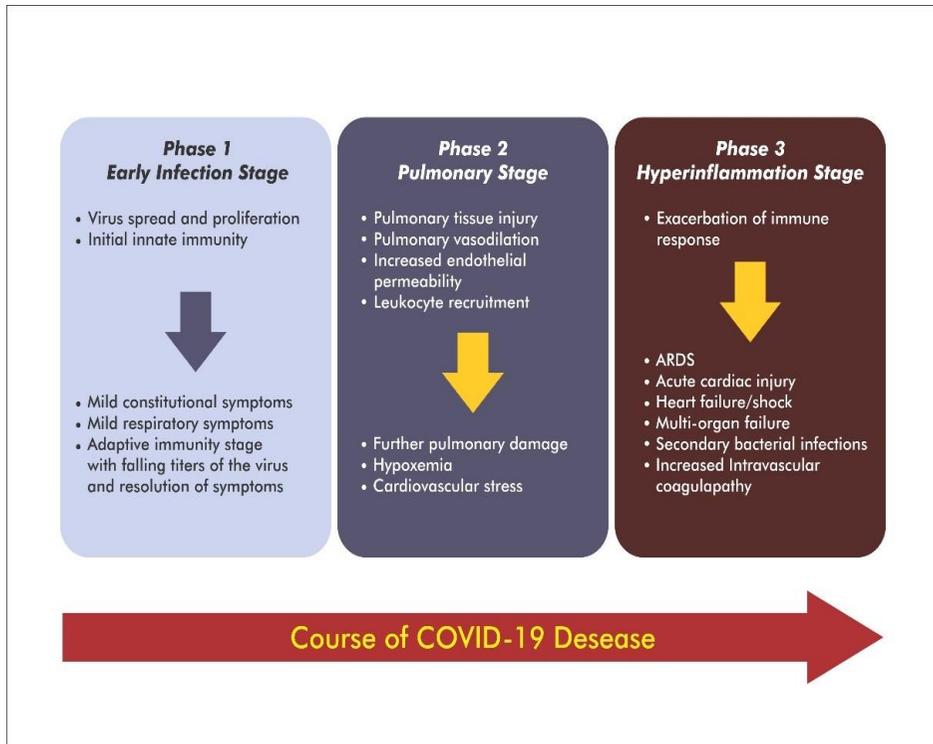
**Gambar 3.** Efek pengikatan SARS-CoV-2 ke *angiotensin-converting enzyme* (ACE) 2. ACE2, reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2, mengubah angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin (1-7) [Ang-(1-7)], yang berefek vasodilator, antiinflamasi. Pengikatan SARS-CoV-2 ke enzim, difasilitasi oleh *transmembrane serine proteases* (TMPRSS2), yang menentukan ketidakseimbangan pada Ang II dan Ang-(1-7).<sup>10</sup>

Respons kekebalan setelah SARS-CoV-2 bertanggung jawab untuk resolusi penyakit serta patogenesisnya. Keterlibatan multisistem dalam COVID-19 terjadi sebagai akibat dari *cytokine storm* dan kerusakan yang dimediasi oleh sitokin inflamasi. RNA virus berfungsi sebagai molekul patogen utama yang mengikat reseptor pengenalan pola seperti *Toll like receptor* (TLR) 3, TLR7, TLR8 dan TLR9. Hal ini menyebabkan aktivasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) dan IRF3 yang dimulai dalam produksi IFN-α/β dan molekul pro-inflamasi lainnya seperti IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, GCSF, IFN-γ dan TNF-α di antaranya IL-6 adalah yang paling penting. Produksi besar sitokin menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, kerusakan epitel alveolar, ARDS diikuti oleh keterlibatan multisistem.<sup>11</sup>

### **2.1.3 Manifestasi Klinis**

SARS-CoV-2 terutama memengaruhi saluran pernapasan dan pasien yang terinfeksi menderita pneumonia dan gejala mirip flu. Gejala umum COVID-19 adalah demam, batuk, sesak napas, nyeri otot, diare, kehilangan bau dan rasa, dan kelelahan. Pasien mungkin memerlukan perawatan intensif dan ventilasi buatan setelah mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).<sup>8</sup> Masa inkubasi rata-rata SARS-CoV-2 adalah 4–5 hari pada inang sebelum gejala muncul dan sebagian besar pasien mengalami gejala dalam 11-12 hari. Penderita COVID-19 biasanya mengalami sesak nafas, batuk kering, demam, diare, mual, sakit kepala, nyeri otot dan pusing. *Viral load* SARS-CoV-2 mencapai puncaknya dalam waktu yang lebih singkat, yaitu waktu 5-6 hari sejak timbulnya gejala. Kasus COVID-19 yang berat berkembang menjadi

ARDS, *cytokine storm*, kegagalan pernapasan dan komplikasi kardiovaskular dalam 8-15 hari setelah onset gejala.<sup>7</sup>



**Gambar 4.** Progresivitas infeksi COVID-19 terdiri atas Fase 1: *Early Infection Stage*/Tahap Infeksi Awal, terjadi penyebaran virus dan proliferasi disertai respon imun bawaan. Fase 2: *Pulmonary Stage*/Tahap Paru. Pada fase ini terjadi kerusakan jaringan paru-paru, vasodilatasi pembuluh darah paru, peningkatan permeabilitas endotel, dan rekrutmen leukosit. Fase 3: *Hyperinflammation Stage*/Tahap Hiperinflamasi. Pada tahap ini terjadi eksaserbasi respon imun.<sup>12</sup>

Perjalanan penyakit pada COVID-19 dapat dibagi menjadi 3 fase. Fase 1 yaitu Tahap Infeksi Awal, terjadi penyebaran virus dan proliferasi disertai respon imun bawaan. Pada fase ini terjadi gejala ringan termasuk gejala respirasi kemudian diikuti imunitas adaptif dengan menurunnya titer dari virus dan resolusi gejala. Fase 2 adalah

Tahap Paru. Pada fase ini terjadi kerusakan jaringan paru, vasodilatasi pembuluh darah paru, peningkatan permeabilitas endotel dan rekrutmen leukosit. Hal ini akan menimbulkan kerusakan paru lanjutan, hipoksemia, dan stres kardiovaskular. Terakhir, fase 3 adalah Tahap Hiperinflamasi. Pada tahap ini terjadi eksaserbasi respon imun yang akan menimbulkan terjadinya ARDS, cedera jantung akut, gagal jantung, kegagalan multi organ, infeksi bakteri sekunder dan peningkatan koagulopati intravaskular (Gambar 4).<sup>12</sup>

**Tabel 1.** Manifestasi berdasarkan organ dari infeksi COVID-19.<sup>13</sup>

<b>Sistem organ</b>	<b>Manifestasi</b>
Neurologi	Sakit kepala, pusing, ensefalopati, ageusia, myalgia, anosmia, stroke, trombosis vena kortikal
Hepar	Peningkatan SGPT/SGOT, peningkatan bilirubin
Gastrointestinal	Diare, mual/muntah, nyeri perut, anoreksia
Ginjal	Gagal ginjal akut, hematuria, proteinuria
Jantung	Kardiomiopati Takotsubo, cedera miokardium, miokarditis, aritmia jantung, syok kardiogenik, iskemik myocardium, cor pulmonale akut
Tromboemboli	DVT, tromboembolisme paru, trombosis akibat kateter
Endokrin	Hiperglikemi, ketoasidosis diabetikum, hiperglikemi hyperosmolar
Dermatologi	Petekie, livedo reticularis, ruam kemerahan

Spektrum infeksi klinis berkisar dari ringan sampai berat dengan mayoritas (81%) memiliki gejala ringan (tidak ada pneumonia atau pneumonia ringan) sedangkan gejala berat (didefinisikan sebagai

frekuensi pernapasan  $\geq 30$ x/menit, hipoksia: saturasi oksigen darah  $\leq 93\%$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , dan/atau infiltrat paru  $> 50\%$  dalam 24-48 jam) terjadi pada 14%. Manifestasi klinis terjadi dapat pada berbagai sistem organ seperti tertera pada tabel di atas (Tabel 1). Penyakit kritis (didefinisikan sebagai kegagalan pernafasan, syok septik, dan/atau disfungsi atau kegagalan beberapa organ) dilaporkan pada 5% subjek dengan tingkat *case fatality rate* (CFR) menjadi 2.3%. Diagnosis ditegakkan berdasarkan deteksi SARS-CoV-2 RNA dengan *reverse PCR* pada swab nasofaring atau bronchoalveolar lavage. Foto toraks menunjukkan infiltrat interstitial khas dari infeksi virus atau konsolidasi sedangkan pada CT scan toraks tampak opasitas *ground-glass*, konsolidasi bilateral dan perifer terutama melibatkan lobus bawah.<sup>11</sup>

#### **2.1.4 Komplikasi Jantung**

COVID-19 memperberat kondisi pasien dengan faktor risiko kardiovaskular dan riwayat kardiovaskular sebelumnya atau meningkatkan risiko munculnya komplikasi kardiovaskular yang baru. Adanya riwayat kardiovaskular dan/atau kerusakan miokardium sebelumnya pada pasien COVID-19 meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien. Selain itu risiko lainnya yang berpotensi memunculkan komplikasi kardiovaskular pada pasien COVID-19 adalah usia tua, penyakit immunosupresi, obesitas, gangguan ginjal, disfungsi multiorgan, penyakit paru kronik, diabetes melitus, gangguan koagulasi, dan tumor/ kanker. Infeksi COVID-19 berat terjadi lebih dari 20% dengan angka mortalitas kasus yang dilaporkan 10.5% pada pasien dengan komorbid kardiovaskular sebelumnya. Manifestasi yang

dapat terjadi pada jantung antara lain gagal jantung, syok kardiogenik, aritmia, inflamasi jantung dan manifestasi koroner dari COVID-19.<sup>1,7,14</sup> Komplikasi kardiovaskular dapat terjadi pada pasien dengan pneumonia, hiperkoagulabilitas dan aktivitas inflamasi sistemik dalam jangka panjang.<sup>15</sup>

Penyakit kardiovaskular dapat menjadi fenomena utama pada COVID-19, namun dapat juga terjadi sekunder karena cedera paru akut, yang meningkatkan beban kerja jantung dan lebih potensial terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular.<sup>15</sup> Mekanisme kerusakan kardiovaskular karena COVID-19 masih belum jelas dan berhubungan dengan multifaktorial. Beberapa menyebutkan bahwa langsung terjadi kardiotosisitas langsung dari virus. Selain itu, virus dapat menyebabkan hiperinflamasi dengan pelepasan sitokin inflamasi sehingga dapat terjadi inflamasi vaskular, instabilitas plak, inflamasi miokardium, kondisi hiperkoagulasi dan supresi miokardium langsung. Manifestasi sistemik lainnya dari infeksi COVID-19 adalah sepsis dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) yang juga memediasi kerusakan jantung. Berdasarkan pemeriksaan post mortem pasien COVID-19, didapatkan adanya infiltrasi sel inflamasi mononuklear interstitial pada miokardium dan nekrosis miosit pada jaringan jantung dan mikrotrombosis dan inflamasi vaskular pada pembuluh darah.<sup>16</sup> Aktivasi sistem imun disertai dengan perubahan imunometabolisme menimbulkan instabilitas plak, sehingga dapat terjadi sindrom koroner akut.<sup>15</sup>

Pasien dengan infeksi COVID-19 berisiko lebih tinggi terjadi aritmia karena adanya komorbiditas, paparan obat dan progresivitas penyakit. Penelitian yang dilakukan pada 137 pasien, 7.3% pasien

mengalami palpitasi sebagai salah satu gejala. Aritmia jantung lebih banyak ditemukan pada pasien dengan sakit kritis. Aritmia terjadi pada 14% pasien dengan infeksi COVID-19. Takiaritmia yang paling sering ditemukan, antara lain atrial fibrilasi, atrial flutter dan ventrikel takikardia/ fibrilasi.<sup>1</sup>

Pada penelitian didapatkan bahwa prevalensi aritmia terjadi pada 23/138 (16.7%) pasien di mana 16 (44.4%) membutuhkan ICU. Atrial fibrilasi dilaporkan pada 2 pasien dengan penyakit kritis yang dapat menyebabkan hasil akhir yang buruk. Pada penelitian lainnya dilaporkan kejadian ventrikel takikardia/ fibrilasi terjadi pada 11/187 (5.9%) pasien COVID-19. Hipoksemia dan hiperinflamasi sistemik dapat menimbulkan onset baru atrial fibrilasi. Pasien dengan peningkatan troponin jantung secara signifikan mengalami aritmia maligna lebih sering dibandingkan dengan yang tidak (9 vs 2;  $p < 0.001$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan kerusakan miokardium memiliki prevalensi lebih besar terjadinya takiaritmia. Selain itu, aritmia seringkali terjadi pada gangguan metabolik, yaitu gangguan elektrolit, aktivasi neurohormonal atau hipoksia terutama pada pasien dengan penyakit kritis.<sup>11</sup>

Pada sebuah laporan kasus pada pria Karibia-kulit hitam didapatkan takikardi dan atrial flutter dengan blok atrioventrikular 2:1 yang kemudian menjadi atrial fibrilasi dengan respon ventrikular cepat. Risiko aritmia meningkat dengan terjadinya infeksi dan keparahan dan/atau respon inflamasi sistemik meningkat. Pada penelitian lainnya, dari 85 kasus fatal dari infeksi COVID-19 dilaporkan bahwa jenis aritmia yang muncul, 60% adalah dengan henti jantung atau aritmia maligna yang menyebabkan kematian pada lebih dari 10% kasus.<sup>1</sup>

Pengobatan infeksi COVID-19 dapat juga meningkatkan risiko aritmia. Penggunaan dari hidroklorokuin (HCQ), azitromisin dan lopinavir/ ritonavir dapat meningkatkan risiko *QT prolongation*, *torsades de pointes* (TdP) dan henti jantung tiba-tiba. HCQ memblokir hERG/Kv11.1 *potassium channel*, yang memperpanjang interval QT dan meningkatkan risiko TdP, terutama pada pasien dengan sindrom *prolong QT* kongenital. Risiko ini akan semakin meningkat dengan pemberian kombinasi dengan obat azitromisin atau lopinavir dan ritonavir.<sup>11</sup>

Elektrokardiogram 12-lead dasar harus dilakukan pada semua pasien terkonfirmasi COVID-19 yang direncanakan untuk menerima obat ini bersama dengan pemantauan serial interval QT *correction* (QTc) yang berkepanjangan. Selain itu, fungsi ginjal dan hati, elektrolit serum juga harus diukur. Pada pasien dengan nilai QTc < 99<sup>th</sup> persentil untuk usia/ jenis kelamin (460 ms pada pria/ wanita pra-pubertas, 470 ms pada pria post-pubertas dan 480 ms pada wanita post-pubertas) berisiko rendah mengalami TdP, oleh karena itu obat-obatan seperti HCQ/chloroquine, lopinavir ritonavir atau azitromisin dapat diberikan tanpa penundaan. Pada pasien dengan QTc >500 ms, dianjurkan untuk menggunakan HCQ saja dan sering memantau interval QTc. Pada pasien dengan nilai QTc <99<sup>th</sup> persentil untuk usia/ jenis kelamin sebelum terapi dan saat dalam pengobatan, QTc >500 ms atau QTc meningkat >60 ms, azitromisin harus dihentikan dan/ atau dosis HCQ dikurangi diikuti dengan EKG harian. QTc >500 ms, perlu dilakukan analisis risiko-manfaat untuk menghentikan HCQ.<sup>11</sup>

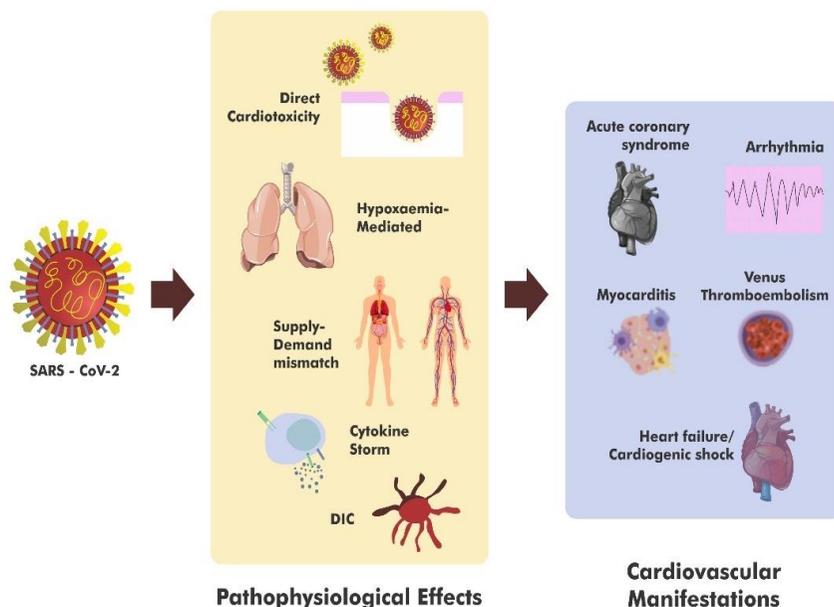
Beberapa penelitian yang dilakukan untuk membandingkan klorokuin dosis rendah vs tinggi, dikombinasikan dengan ceftriaxone

dan azitromisin dengan atau tanpa oseltamivir. Sebagian besar dari penelitian ini dihentikan karena alasan keamanan, dikarenakan 25% pasien menunjukkan *QT prolongation* dan 2 mengalami ventrikular takikardi sebelum meninggal.<sup>1</sup>

Hasil laboratorium untuk pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan biomarker jantung. Peningkatan ringan kadar troponin jantung (< 2-3 kali dari nilai batas atas normal) diperkirakan disebabkan oleh kondisi jantung yang sudah ada sebelumnya dan/ atau cedera akut akibat COVID-19. Pada pasien dengan COVID-19 yang parah dan fatal, kadar troponin jantung yang lebih tinggi (>5 kali batas atas normal) menunjukkan kegagalan pernapasan berat, takikardia, hipoksemia sistemik, cedera miokardium, disfungsi endotel atau plak pecah dengan sindrom koroner akut, sindrom Takotsubo atau kegagalan multi organ.<sup>12</sup>

Penyakit inflamasi dan/ atau pernapasan yang berat menyebabkan peningkatan BNP/ NT-proBNP. Tingkat BNP/ NT-proBNP yang tinggi berkorelasi dengan tingkat stres ventrikel jantung. Naiknya kadar D-dimer berhubungan dengan prognosis yang buruk. D-dimer menunjukkan koagulasi yang teraktivasi, salah satu kondisi utama dari COVID-19. Pemeriksaan serial D-dimer dapat membantu menentukan tindak lanjut pencitraan yang berkaitan dengan VTE dan/atau penggunaan antikoagulasi profilaksis.<sup>15</sup> D-dimer pada awal yang lebih besar dari 2.0 µg/mL (empat kali lipat) berhubungan dengan mortalitas pasien COVID-19 di rumah sakit.<sup>12</sup> Zeng L dkk., melakukan review sistematis dan meta analisis untuk menentukan faktor risiko potensial cedera jantung akibat infeksi COVID-19, didapatkan bahwa

CRP, procalcitonin, D-dimer, NT-proBNP dan kreatinin darah pada pasien dengan cedera jantung lebih tinggi.<sup>17</sup>



**Gambar 5.** Kemungkinan mekanisme kerusakan kardiovaskular karena COVID-19. DIC: *disseminated intravascular coagulation*; SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*.<sup>16</sup>

Pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2, terjadi manifestasi kardiovaskular yang disebabkan oleh kardi toksisitas langsung, mediasi hipoksemia, ketidakcocokan persediaan dan kebutuhan, badai sitokin dan koagulopati intra vaskular terdiseminasi. Manifestasi kardiovaskular yang dialami dapat berupa sindrom koroner akut, aritmia, miokarditis, tromboemboli vena, gagal jantung/ syok kardiogenik (Gambar 5).<sup>16</sup>

Drugs used in COVID-19		Cardiac injury, Myocardial suppression	Prolonged QT, TdP	Conduction disorder, Heart block	CYP3A4
Investigational Drugs	Chloroquine	+++	+++	++	Major substrate
	Hydroxychloroquine	+++	+++	++	Possible substrate
	Remdesivir	?	?	?	?
	Favipiravir	-	+	-	-
	Lopinavir/ritonavir	-	++	-	Major inhibitor
	Umifenovir	-	-	-	Major inhibitor
	Darunavir/ritonavir	-	-	-	Major inhibitor
	Tocilizumab, Sarilumab	-	-	-	Possible inducer
Antibiotics	Azithromycin	-	+++	-	Moderate inhibitor
	Moxifloxacin	-	+++	-	Moderate inhibitor
	Piperacillin-tazobactam	-	Conditional*	-	-
	Ampicillin-sulbactam	-	-	-	-
	Tobramycin	-	-	-	-

**Gambar 6.** Efek samping obat terhadap jantung pada pasien infeksi COVID-19. COVID-19: *coronavirus disease 2019*; TdP: *torsade de pointes*.<sup>18</sup>

Pada pengobatan pasien dengan infeksi COVID-19, beberapa obat dapat menimbulkan efek samping terhadap jantung. Dapat terjadi cedera jantung dan supresi miokardial yang disebabkan oleh Klorokuin/Hidroksiklorokuin. Dapat terjadi juga pemanjangan QT dan TdP pada penggunaan Klorokuin, Hidroksiklorokuin, Favipiravir, Lopinavir/ritonavir, Azythromycin, Moxiflocaxin, dan kondisional pada Piperacillin-Tazobactam. Gangguan konduksi dan blok jantung dapat terjadi pada pemberian Klorokuin/Hidroksiklorokuin. Dapat terjadi gangguan pada CYP3A4, terutama pada pemberian Klorokuin, dan juga dapat disebabkan oleh Hidroksiklorokuin,

Lopinavir/Ritonavir, Umifenovir, Darunavir/Ritonavir, Tocilizumab, Sarilumab, Azythromicin, dan Moxifloxacin (Gambar 6).<sup>18</sup>

## **2.2 Prevalensi Komplikasi Kardiovaskuler Pada COVID-19**

Prevalensi penyakit kardiovaskular pada pasien COVID-19 tidak jelas, tetapi penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya dapat dikaitkan dengan infeksi COVID-19 yang lebih parah. Meskipun beberapa penelitian telah mengusulkan hubungan antara CVD dan COVID-19 yang parah, kurangnya pengawasan nasional, pengujian yang meluas, dan pengumpulan data standar telah memperumit upaya untuk memperkirakan dengan sempurna prevalensi CVD pada pasien COVID-19.<sup>11</sup> Sebuah meta-analisis dari 1.527 pasien dengan COVID-19 menemukan bahwa prevalensi pasien dengan hipertensi dan penyakit jantung yang memerlukan perawatan kritis adalah masing-masing 17,1% dan 16,4%.<sup>11</sup> Penelitian lain dari 44.672 pasien dengan COVID-19 menemukan bahwa riwayat penyakit kardiovaskular dikaitkan dengan peningkatan hampir lima kali lipat dalam tingkat kematian kasus bila dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit kardiovaskular (10,5% vs 2,3%).<sup>12</sup>

Kasus parah atau kritis menyumbang kurang dari 20% pasien dengan COVID-19. Pasien dengan penyakit kritis dapat datang dengan pneumonia, ARDS, disfungsi multiorgan, dan ketidakstabilan hemodinamik, serta beberapa komplikasi kardiovaskular. Syok kardiogenik adalah komplikasi jantung yang paling parah dan dapat terjadi pada mereka dengan penyakit kritis.<sup>12</sup>

Dalam sebuah penelitian retrospektif kecil di antara 150 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi laboratorium, yang menganalisis faktor-faktor yang terkait dengan kematian menunjukkan bahwa CVD

umumnya diamati pada pasien yang meninggal (13 dari 68) dibandingkan pasien yang pulih (0 dari 82).<sup>13</sup> Selain itu, di antara kasus COVID-19 yang dikonfirmasi yang dilaporkan oleh *National Health Commission of China* (NHC), beberapa pasien awalnya pergi berkonsultasi karena manifestasi CVD. Dengan demikian, pasien mengalami sesak dada dan jantung berdebar-debar alih-alih gejala pernapasan, seperti batuk dan demam, tetapi didiagnosis dengan COVID-19 kemudian. Menurut NHC, di antara individu yang meninggal karena COVID-19, 11,8% dari mereka tanpa riwayat penyakit kardiovaskular memiliki kerusakan jantung dan henti jantung yang signifikan, dengan peningkatan kadar troponin I jantung selama rawat inap. Oleh karena itu, pada pasien dengan COVID-19, prevalensi manifestasi kardiovaskular tinggi karena respons inflamasi sistemik dan gangguan sistem kekebalan selama perkembangan penyakit.<sup>14</sup> Tingkat troponin I jantung dan peptida natriuretik meningkat secara signifikan pada pasien dengan COVID-19 yang parah dibandingkan dengan bentuk penyakit yang lebih ringan.<sup>15</sup>

*Tabel 2. Prevalensi penyakit kardiovaskular dan metabolik pada pasien COVID-19*

Number of patients (N)	Prevalence of cardiovascular metabolic diseases (%)	References
138	68.1	Wang et al. [32]
41	62.0	Huang et al. [31]
1099	39.9	Guan et al. [67]
99	75.0	Chen et al. [40]
137	36.5	Liu et al. [68]
150	0.1	Ruan et al. [56]

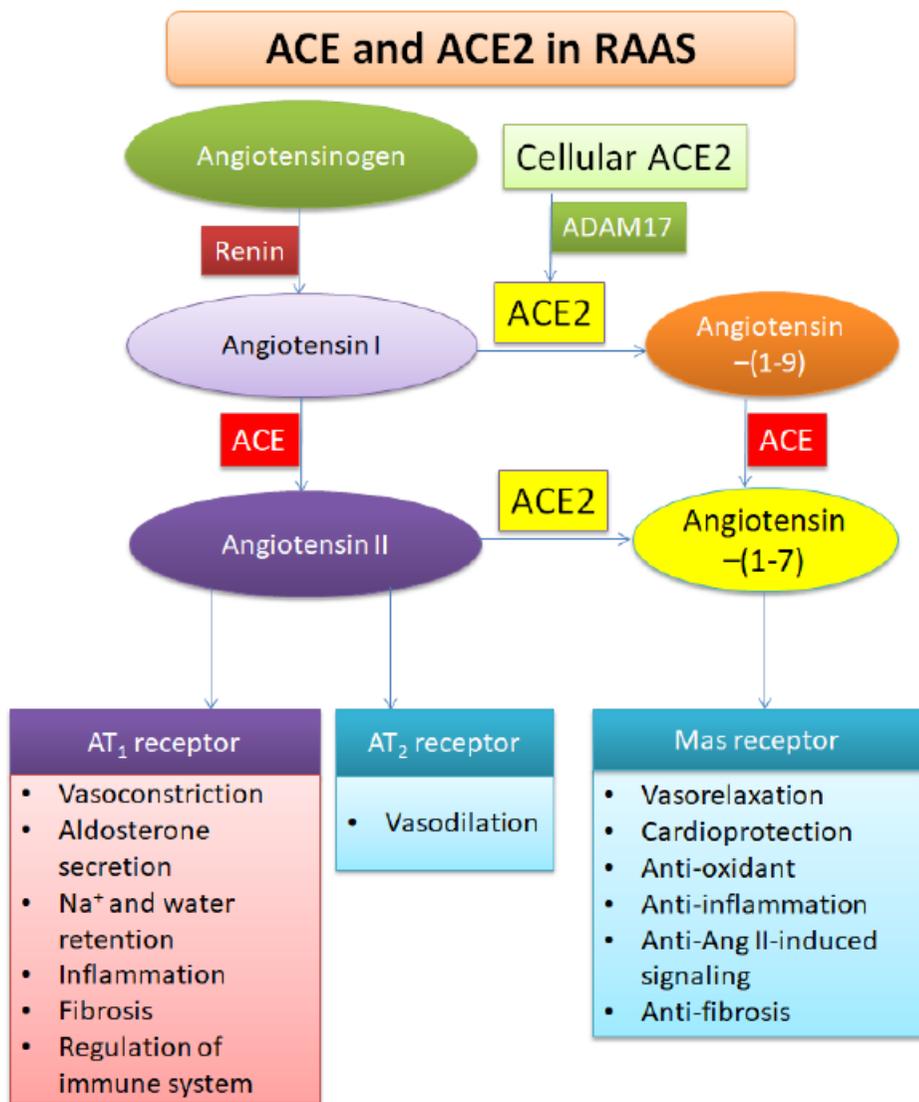
### 2.3 Patofisiologi Komplikasi Kardiovaskular Pada COVID-19

SARS-CoV-2 telah ditunjukkan dapat berinteraksi dengan ACE2, dan memasuki sel inang, terutama miosit jantung dan sel epitel alveolar. ACE2 memiliki pola ekspresi yang luas dalam tubuh manusia dengan ekspresi kuat yang diamati di jantung, paru-paru, sistem pencernaan, dan ginjal. Selain itu, ACE2 memainkan peran penting dalam regulasi neurohumoral sistem kardiovaskular. Pengikatan SARS-CoV-2 ke ACE2 menyebabkan cedera miokard akut dan paru-paru melalui pergantian jalur pensinyalan ACE2. ACE2 melindungi jantung terhadap aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) karena ia mengubah angiotensin II menjadi angiotensin (1-7). Angiotensin II adalah vasokonstriktor, mediator proinflamasi, dan merusak endotel kapiler, sedangkan angiotensin (1-7) adalah vasodilator. Namun, masuknya virus menyebabkan penurunan regulasi ACE2 dan meningkatkan kadar angiotensin II, yang menyebabkan peningkatan kerusakan jantung. Dengan demikian, peningkatan densitas reseptor ACE2 akan meningkatkan viral load, tetapi tetap dapat mengurangi cedera jantung.<sup>16</sup>

SARS-CoV-2 adalah virus RNA positif-sense yang terbungkus, tidak tersegmentasi, berantai tunggal.<sup>12</sup> *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) adalah protein yang ditemukan pada permukaan sel epitel alveolus paru dan enterosit usus halus, yang telah diusulkan sebagai tempat masuknya SARS-CoV-2.<sup>17</sup> ACE2 memecah angiotensin II, faktor proinflamasi di paru-paru. Penghambatan ACE2 mungkin menjadi faktor lain dalam cedera paru-paru, serta penyebab peradangan sistemik dengan pelepasan sitokin yang dapat mengakibatkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan disfungsi multiorgan.<sup>18</sup>

Gangguan dalam regulasi sistem kekebalan, peningkatan kebutuhan metabolisme, dan aktivitas prokoagulan kemungkinan menjadi penyebab beberapa peningkatan risiko hasil yang merugikan pada mereka dengan penyakit kardiovaskular terkait COVID-19.<sup>19</sup> Secara khusus, peradangan sistemik dapat mengakibatkan plak vaskular, sedangkan infeksi virus meningkatkan aktivitas sitokin, meningkatkan permintaan jantung. Penelitian terbaru telah menyarankan bahwa virus juga dapat menyebabkan kerusakan langsung pada jantung menggunakan reseptor ACE2 yang terletak di dalam jaringan jantung.<sup>20</sup>

Penyebab cedera miokard pada pasien dengan COVID-19 termasuk miokarditis, cedera hipoksia, stres kardiomiopati (takotsubo), cedera iskemik yang disebabkan oleh disfungsi mikrovaskular jantung, vaskulitis pembuluh darah kecil jantung, endotelitis, atau penyakit arteri koroner epikardial (dengan ruptur plak atau iskemia permintaan), ketegangan pada jantung kanan (kor pulmonal akut, dengan penyebab termasuk emboli paru, sindrom gangguan pernapasan, dan pneumonia); dan sindrom respon inflamasi sistemik (badai sitokin). Gejala dan tanda penyakit jantung pada pasien dengan COVID-19 dapat disebabkan oleh proses penyakit akut, dari tuntutan hemodinamik dalam kondisi penyakit jantung kronis (yang sudah ada sebelumnya), atau mungkin disebabkan oleh eksaserbasi akut penyakit kronis.<sup>1</sup>



**Gambar 7.** Peran ACE2 pada renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS).

## 2.4 Komplikasi Kardiovaskular Pada COVID-19

### 2.4.1 Miokarditis

Penyakit virus sebelumnya, termasuk *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV), telah dikaitkan dengan cedera

miokard dan miokarditis dengan peningkatan troponin, diduga karena peningkatan stres fisiologis jantung, hipoksia, atau cedera miokard langsung.<sup>21</sup> Salah satu laporan pertama cedera miokard yang terkait dengan SARSCoV-2 adalah penelitian terhadap 41 pasien yang didiagnosis dengan COVID-19 di Wuhan, Cina, di mana 5 pasien (12%) memiliki troponin I di atas ambang batas 28 pg/ml.<sup>22</sup> Penelitian selanjutnya menemukan bahwa cedera miokard dengan peningkatan kadar troponin dapat terjadi pada 7-17% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 dan 22-31% dari mereka yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU).<sup>23</sup> Miokarditis juga telah diidentifikasi dengan viral load tinggi dan infiltrat mononuklear yang diidentifikasi pada otopsi beberapa pasien dengan COVID-19.<sup>24</sup> Satu penelitian menunjukkan bahwa hingga 7% kematian terkait COVID-19 disebabkan oleh miokarditis.<sup>13</sup>

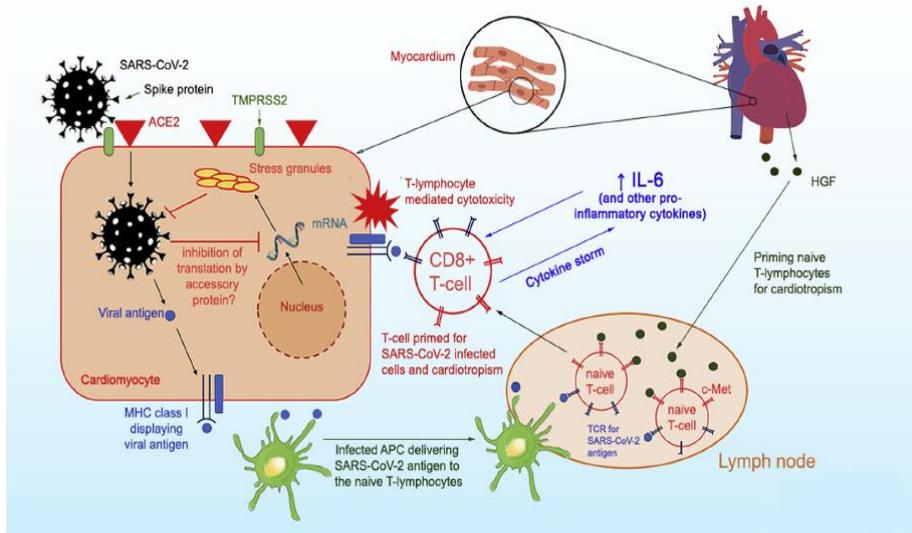
Gejala klinis miokarditis SARS-CoV-2 bervariasi antar kasus. Beberapa pasien mungkin datang dengan gejala yang relatif ringan, seperti kelelahan dan dispnea, sedangkan yang lain melaporkan nyeri dada atau sesak dada saat aktivitas.<sup>25-27</sup> Banyak pasien memburuk, menunjukkan gejala takikardia dan gagal jantung onset akut dengan syok kardiogenik. Dalam kasus yang parah ini, pasien juga dapat datang dengan tanda-tanda gagal jantung sisi kanan, termasuk peningkatan tekanan vena jugularis, edema perifer, dan nyeri kuadran kanan atas. Tanda-tanda awal miokarditis fulminan biasanya mirip dengan sepsis: pasien sering mengalami demam dengan tekanan nadi rendah, ekstremitas dingin atau berbintik-bintik, dan sinus takikardia.<sup>28</sup>

Elektrokardiogram (EKG) dapat menunjukkan berbagai temuan, dalam beberapa kasus meniru sindrom koroner akut (ACS).

Abnormalitas EKG terjadi akibat inflamasi miokard dan termasuk abnormalitas segmen ST- gelombang T non-spesifik, inversi gelombang T, dan deviasi segmen PR dan segmen ST (depresi dan elevasi). Ekokardiografi dan konsultasi dengan kardiologi, jika tersedia, dianjurkan, karena sulit membedakan miokarditis dan ACS. Evaluasi ekokardiografi lebih mungkin menunjukkan kelainan gerakan dinding fokal dengan ACS aktif dan signifikan, sementara bentuk parah miokarditis terkait COVID-19 tidak akan menunjukkan cacat gerakan dinding atau disfungsi gerakan dinding global.<sup>29</sup> Kelainan EKG dan ekokardiografi dalam pengaturan COVID-19 adalah penanda keparahan penyakit dan berkorelasi dengan hasil yang lebih buruk.<sup>30</sup> Selain itu, peningkatan troponin pada pasien dengan infeksi COVID-19 secara langsung dikaitkan dengan peningkatan risiko hasil yang merugikan pada pasien dengan infeksi berat, termasuk kematian.<sup>31</sup>

The American Heart Association (AHA) merekomendasikan pengujian lebih lanjut untuk pasien yang memiliki tanda-tanda yang konsisten dengan miokarditis dengan 1 atau lebih metode pencitraan jantung seperti ekokardiogram atau *cardiovascular magnetic resonance* (CMR).<sup>28</sup> Tanda kardinal miokarditis pada ekokardiogram adalah peningkatan ketebalan dinding, dilatasi ruang, dan efusi perikardial dengan latar belakang disfungsi sistolik ventrikel. Meskipun CMR menawarkan keunggulan pencitraan utama dibandingkan ekokardiografi, CMR dibatasi oleh ketersediaan di luar jam kerja, persyaratan untuk menahan napas, keluaran yang lebih lambat, dan, mengingat penularan COVID-19 yang tinggi, persyaratan untuk pembersihan mendalam setelah digunakan jika CMR dilakukan, hasilnya harus diinterpretasikan sesuai dengan kriteria konsensus Lake

Louise yang direvisi: (1) edema; (2) cedera sel ireversibel; dan (3) hiperemia atau kebocoran kapiler.<sup>32</sup>

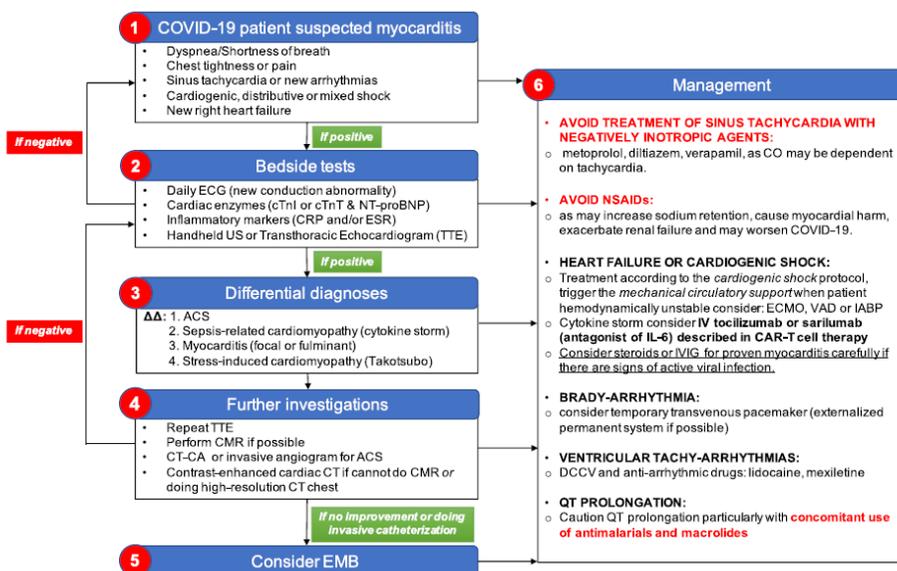


**Gambar 8.** Patofisiologi miokarditis SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 menggunakan protein spike (disiapkan oleh TMPRSS2) untuk mengikat ACE2 untuk memungkinkan masuknya sel. SARS-CoV-2 intraseluler dapat mengganggu pembentukan granula stres melalui protein aksesorinya. Tanpa butiran stres, virus dibiarkan bereplikasi dan merusak sel. Limfosit T naif dapat disiapkan untuk antigen virus melalui sel penyaji antigen dan kardiotropisme oleh HGF yang diproduksi jantung. HGF mengikat c-Met, reseptor HGF pada limfosit T. Limfosit T CD81 prima bermigrasi ke kardiomyosit dan menyebabkan peradangan miokard melalui sitotoksitas yang diperantarai sel. Dalam sindrom badai sitokin, di mana sitokin proinflamasi dilepaskan ke dalam sirkulasi, aktivasi limfosit T ditambah dan melepaskan lebih banyak sitokin. Hal ini menghasilkan umpan balik positif dari aktivasi imun dan kerusakan miokard. ACE2 = angiotensin converting enzyme 2; APC = antigen-presenting cell; HGF = hepatocyte growth factor; IL-6 = interleukin 6; MHC = major histocompatibility complex; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TCR = T-cell receptor.

Pedoman untuk manajemen miokarditis COVID-19 belum ditetapkan dan pengetahuan tentang manajemen berubah dengan cepat. Beberapa pengobatan telah digunakan pada miokarditis COVID-19 berdasarkan patogenesis dan dari pengalaman sebelumnya dalam mengobati miokarditis virus dan fulminan. AHA baru-baru ini

menerbitkan pernyataan ilmiah tentang pengenalan dan manajemen awal miokarditis fulminan. Direkomendasikan untuk menerapkan protokol manajemen awal untuk syok kardiogenik pada pasien dengan miokarditis fulminan. Ini termasuk pemberian inotropik dan/atau vasopresor dan ventilasi mekanis. Penatalaksanaan jangka panjang melibatkan dukungan sirkulasi mekanis seperti oksigenasi membran ekstrakorporeal, alat bantu ventrikel, atau pompa balon intra-aorta.<sup>28</sup> Karena hiperinflamasi dan sindrom pelepasan sitokin kemungkinan merupakan mekanisme cedera pada miokarditis COVID-19, glukokortikoid telah digunakan meskipun kemanjuran klinisnya kurang terbukti. Perawatan lain yang mungkin saat ini sedang dipelajari adalah terapi pertukaran plasma, imunosupresi dengan IVIG dan inhibitor sitokin dan agen antivirus seperti Remdesivir.<sup>33</sup>

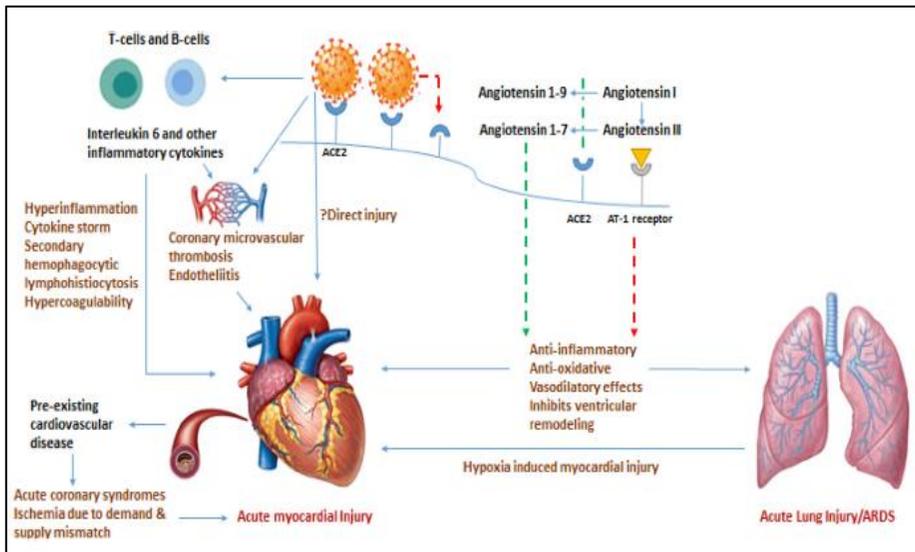


Gambar 9. Protokol diagnostik dan manajemen yang disarankan untuk miokarditis terkait SARS-CoV-2.

#### **2.4.2 Infark Miokard Akut (IMA)**

Peradangan sistemik yang parah meningkatkan risiko gangguan plak aterosklerotik dan IMA. Sebuah penelitian pada tahun 2018 menemukan bahwa influenza dan penyakit virus tertentu lainnya dikaitkan dengan peningkatan risiko IMA dalam 7 hari pertama diagnosis penyakit, dengan rasio insiden 6,1 untuk influenza dan 2,8 untuk virus lain.<sup>34</sup> Penelitian lain pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena pneumonia yang didapat dari komunitas menemukan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular aktif yang tetap ada selama beberapa tahun setelah rawat inap. Karena peradangan yang luas dan hiperkoagulabilitas, risiko IMA kemungkinan ada pada pasien dengan COVID-19.<sup>35</sup>

Mekanisme yang mungkin dari cedera miokard meliputi (Gambar 3): 1) hiperinflamasi dan badai sitokin yang dimediasi melalui sel T patologis dan monosit yang menyebabkan miokarditis,<sup>35</sup> 2) kegagalan pernapasan dan hipoksemia yang mengakibatkan kerusakan pada miosit jantung,<sup>29</sup> 3) penurunan regulasi ekspresi ACE2 dan jalur pensinyalan pelindung berikutnya di miosit jantung, 4) hiperkoagulabilitas dan perkembangan trombosis mikrovaskular koroner,<sup>36</sup> 5) cedera endotel difus dan 'endotelitis' di beberapa organ, termasuk jantung sebagai akibat langsung dari keterlibatan virus SARS-CoV-2 dan/atau sebagai akibat dari respon inflamasi pejamu,<sup>37</sup> dan, 6) inflamasi dan/atau stres yang menyebabkan ruptur plak koroner atau ketidaksesuaian supply-demand yang menyebabkan iskemia/infark miokard (MI).<sup>38</sup>

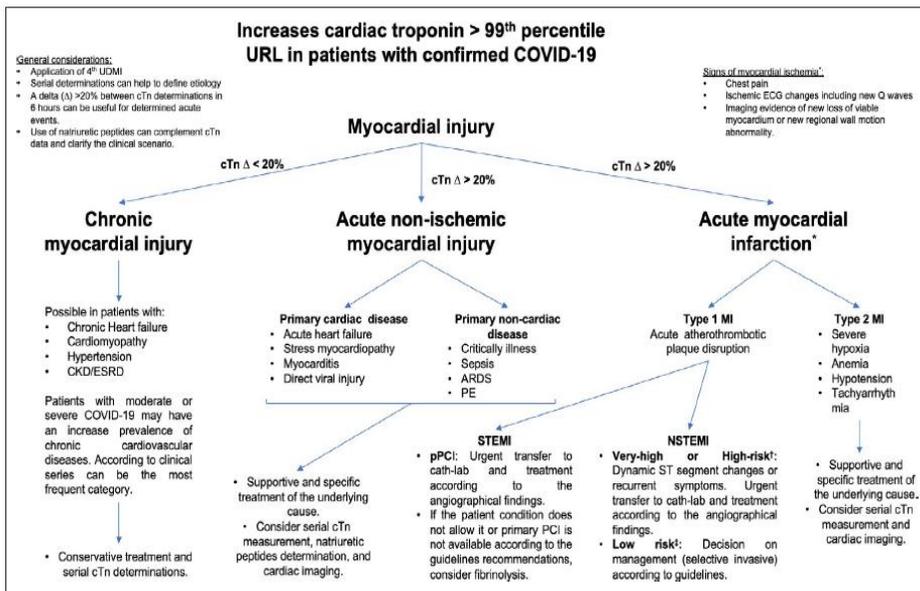


**Gambar 10** Diagram skema tentang kemungkinan mekanisme patofisiologis cedera miokard akut pada infeksi COVID-19.

ACE: angiotensin converting enzyme, ARDS: acute respiratory distress syndrome. Garis putus-putus hijau mewakili efek positif, garis putus-putus merah mewakili efek negatif.

Pengobatan IMA kontroversial pada pasien COVID-19. Pada pasien yang didiagnosis dengan ST elevasi miokard infark (STEMI) dan COVID-19, American College of Cardiology (ACC) menyatakan bahwa sementara fibrinolisis dapat dipertimbangkan pada mereka dengan "STEMI risiko rendah", didefinisikan oleh STEMI inferior tanpa keterlibatan ventrikel kanan atau IMA lateral tanpa kompromi hemodinamik, intervensi koroner perkutan (PCI) lebih sering dilakukan di sebagian besar institusi dan tetap menjadi pengobatan pilihan.<sup>29</sup> Jika dilakukan PCI, staf harus mengenakan alat pelindung diri (APD) yang sesuai, dan dekontaminasi laboratorium kateterisasi harus dilakukan mengikuti prosedur. Untuk dugaan COVID-19 dalam pengaturan NSTEMI, pengujian diagnostik sebelum kateterisasi direkomendasikan; ACC mencatat bahwa, pada pasien yang dipilih dengan benar dengan

COVID-19 yang dikonfirmasi, terapi konservatif mungkin cukup. Pasien yang hemodinamik tidak stabil dalam kondisi NSTEMI harus dikelola sama dengan mereka dengan STEMI.<sup>29</sup>



**Gambar11.** Algoritma yang diusulkan untuk diagnosis dan pengobatan cedera miokard dan infark miokard akut pada pasien dengan terkonfirmasi COVID-19.

Sangat penting untuk membedakan antara IMA tipe 1 dan tipe 2 MI, karena manajemennya berbeda. Penggunaan pencitraan jantung dapat berguna untuk membedakan antara IMA tipe 1 dan tipe 2 IMA. Pasien dengan IMA tipe 2 adalah kelompok pasien yang heterogen di mana pengobatan penyakit yang mendasarinya perlu diprioritaskan. Sementara itu, mengenali pasien dengan IMA tipe 1 sangat penting untuk menentukan manajemen (yaitu, invasif versus noninvasif) serta rejimen pengobatan antitrombotik. Pada pasien dengan elevasi segmen ST-IMA, intervensi koroner perkutan primer harus dilakukan. Jika

kondisi klinis pasien tidak memungkinkan atau jika kerangka waktu tidak memungkinkan untuk intervensi koroner perkutan primer, maka fibrinolisis dapat dipertimbangkan. Pasien dengan IMA non-ST-segmen-elevasi dengan kriteria risiko tinggi harus dirujuk untuk manajemen invasif dan intervensi koroner perkutan, jika sesuai. Pada pasien dengan MI non-segmen-elevasi risiko rendah, tes SARS-CoV-2 direkomendasikan, dan keputusan manajemen (invasif versus non-invasif) harus dilakukan sesuai dengan pedoman praktik. Manajemen medis harus disediakan untuk pasien berisiko rendah (misalnya, pasien dengan enzim jantung negatif).<sup>39</sup>

#### **2.4.3 Gagal Jantung Akut dan Kardiomiopati**

Gagal jantung akut dapat menjadi manifestasi utama dari infeksi COVID-19. Satu Penelitian menemukan bahwa gagal jantung akut dapat terjadi pada 23% pasien dalam presentasi awal mereka untuk COVID-19, dengan kardiomiopati terjadi pada 33% pasien.<sup>19</sup> Penelitian lain menemukan bahwa gagal jantung terjadi pada 24% pasien dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Di antara mereka dengan gagal jantung, hampir setengahnya tidak memiliki riwayat hipertensi atau penyakit kardiovaskular yang diketahui.<sup>40</sup> Saat ini tidak diketahui apakah gagal jantung disebabkan oleh kardiomiopati baru atau eksaserbasi gagal jantung yang sebelumnya tidak terdiagnosis. Penting untuk menyadari potensi disfungsi jantung ini saat memberikan cairan intravena dan menghindari penggantian cairan yang terlalu agresif. Gagal jantung kanan juga dapat terjadi, terutama di antara mereka dengan ARDS dan cedera paru akut.<sup>41</sup>

Laporan 61 kasus retrospektif anak-anak yang meninggal karena COVID-19 menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 tidak terbatas

pada paru-paru saja tetapi juga diamati di jantung. Infeksi yang diinduksi SARSCoV-2 mengarah pada pembentukan inklusi virus dengan daya tarik selanjutnya dari monosit/makrofag, neutrofil, dan limfosit.<sup>42</sup> Infiltrasi virus yang diinduksi oleh sel-sel inflamasi dikaitkan dengan edema. Semua faktor ini dapat berdampak buruk pada fungsi jantung, yang mengakibatkan perkembangan gagal jantung. Faktanya, respons autoimun yang dimediasi sel yang diinduksi virus menyebabkan miokarditis. Jenis miokarditis yang diinduksi virus ini menyebabkan edema interstitium miokard ditambah dengan nekrosis miokardium dan jaringan ikat interstisial. Miokarditis dapat berkembang menjadi *dilated cardiomyopathy* (DCM). Selain itu, pasien DCM yang mengandung virus kardiotropik ditambah dengan miokarditis memiliki prognosis yang lebih buruk.<sup>43</sup>

Sistem tubuh individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 bereaksi terhadap infiltrasi virus dengan melepaskan berbagai macam sitokin. Monosit chemoattractant protein-1 adalah salah satu sitokin yang meningkat secara signifikan setelah timbulnya COVID-19. Ini juga merupakan pengatur utama untuk migrasi dan infiltrasi sistem monosit/makrofag ke tempat infeksi SARS-CoV-2. Oleh karena itu, akumulasi makrofag di sekitar inklusi virus dapat menyebabkan gangguan mekanis pada fungsi jantung.<sup>44</sup>

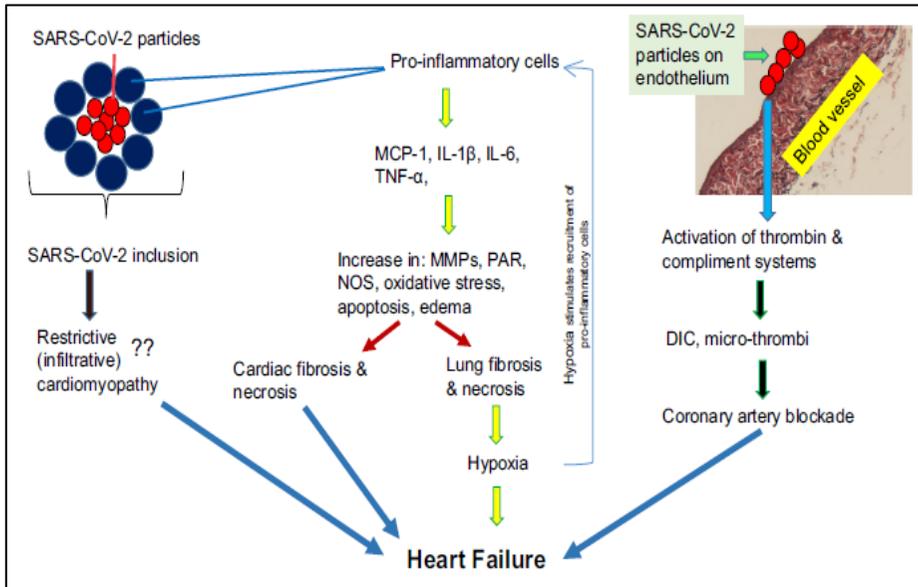
Anggota penting lain dari keluarga sitokin yang terkait dengan COVID-19 adalah interleukin-1 $\beta$ , pengatur utama respons inflamasi, dengan kemampuan untuk merangsang pelepasan sitokin lain seperti IL-17, IL-21, dan IL-22. Interleukin-1 $\beta$  juga meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel. Kemampuan interleukin-1 $\beta$  untuk meningkatkan proliferasi sel dapat berkontribusi pada penebalan lapisan jantung yang

menyebabkan kardiomiopati. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) disekresikan oleh banyak sel termasuk makrofag, neutrofil, sel mast dan bahkan oleh kardiomyosit. TNF- $\alpha$  telah terlibat dalam berbagai proses inflamasi termasuk proliferasi dan demam.<sup>45</sup>

Sitokin ini dapat mempengaruhi fungsi jantung dengan memfasilitasi infiltrasi miokardium dengan monosit/makrofag, neutrofil, dan limfosit. Deposisi sel-sel ini di dalam miokardium dapat mengganggu fungsi jantung yang menyebabkan gagal jantung. Selain itu, aksi sitokin juga dapat memiliki efek langsung pada fungsi jantung. Pencegahan peradangan yang disebabkan oleh COVID-19 setelah pengobatan dengan NSAID atau antibodi monoklonal spesifik terhadap sitokin ini dapat membantu dalam pencegahan kejadian patologis yang menyebabkan cedera jantung dan gagal jantung. Faktanya, obat antiinflamasi dan antibodi monoklonal adalah bagian dari rejimen terapeutik untuk COVID-19 selain obat tambahan dan obat anti-virus lainnya.<sup>46</sup>

Pada pasien yang meninggal karena COVID-19, cedera endotel ditambah dengan mikro-trombosis diamati sangat awal selama perjalanan penyakit. Trombus besar, mikroangiopati, dan tanda-tanda koagulasi intravaskular diseminata diamati pada kasus COVID-19 kronis dan berat.<sup>47</sup> Disfungsi endotel vaskular pada pasien COVID-19 akibat koagulopati dan trombosis dapat menyebabkan infark miokard dan gagal jantung, selain hilangnya fungsi pada sistem organ lain. Laporan lain menunjukkan bahwa selain koagulopati, cedera endotel dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan tingkat oksida nitrat yang rendah di lapisan internal mantel kapiler.<sup>48</sup>

Semua faktor ini dapat menyebabkan cedera jantung parah yang berpuncak pada gagal jantung.



**Gambar 12.** Diagram skematik mekanisme COVID-19 yang diduga menyebabkan gagal jantung.

Inklusi SARS-CoV-2 dalam miokardium dapat menyebabkan kardiomiopati restriktif infiltratif yang mengarah ke gagal jantung. Selain itu, sel pro-inflamasi di sekitar inklusi SARS-CoV-2 melepaskan sitokin seperti tumor necrosis alpha (TNF- $\alpha$ ), monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) dan banyak lainnya. Sitokin ini meningkatkan kadar matriks metalloproteinase (MMPs), reseptor teraktivasi protease (PAR), nitric oxide synthase (NOS), stres oksidatif parah, apoptosis, dan edema di jantung dan paru-paru. Semua ini dapat menyebabkan fibrosis dan nekrosis jantung dan paru, yang akhirnya menyebabkan gagal jantung. Selain itu, lesi endotel kardiovaskular yang diinduksi SARSCoV-2 menyebabkan aktivasi trombin dan sistem komplemen. Aktivasi ini menyebabkan koagulopati intravaskular diseminata (DIC) dan banyak trombus, yang dapat menyumbat arteri koroner yang mengakibatkan infark miokard dan selanjutnya gagal jantung. Fibrosis paru dan hipoksia merangsang perekrutan lebih lanjut sel pro-inflamasi, sehingga memulai lingkaran setan.

Pasien dengan ARDS dan gagal napas akan memiliki lebih sedikit oksigen untuk mensuplai jantung. Oleh karena itu, sangat penting bahwa paru-paru yang gagal akan memiliki efek buruk pada

fungsi jantung. Untuk menyelamatkan jantung, paru-paru juga harus diselamatkan, karena kedua organ vital ini saling bergantung untuk berfungsi dengan sempurna. Laporan sebelumnya telah menunjukkan bahwa semakin parah gagal napas, semakin besar kemungkinan jantung akan kekurangan oksigen yang menyebabkan gagal jantung dini.<sup>22,40</sup> Hipoksia disebabkan oleh gejala sisa dari kegagalan pernapasan, yang pada gilirannya merupakan faktor risiko untuk bertahan hidup pada pasien COVID-19.<sup>49</sup>

Mekanisme entri seluler COVID-19 telah berimplikasi pada manajemen *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF). Mirip dengan coronavirus yang diketahui sebelumnya, glikoprotein spike pada SARS-CoV-2 mengikat reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) pada permukaan luar sel. Dengan munculnya pandemi saat ini, farmakologi yang dikenal ini menyebabkan beberapa editorial dan laporan mempertanyakan risiko terkait pada pasien yang memakai ACEI/ARB atau menyarankan agar pasien secara profilaksis berhenti minum obat ini.

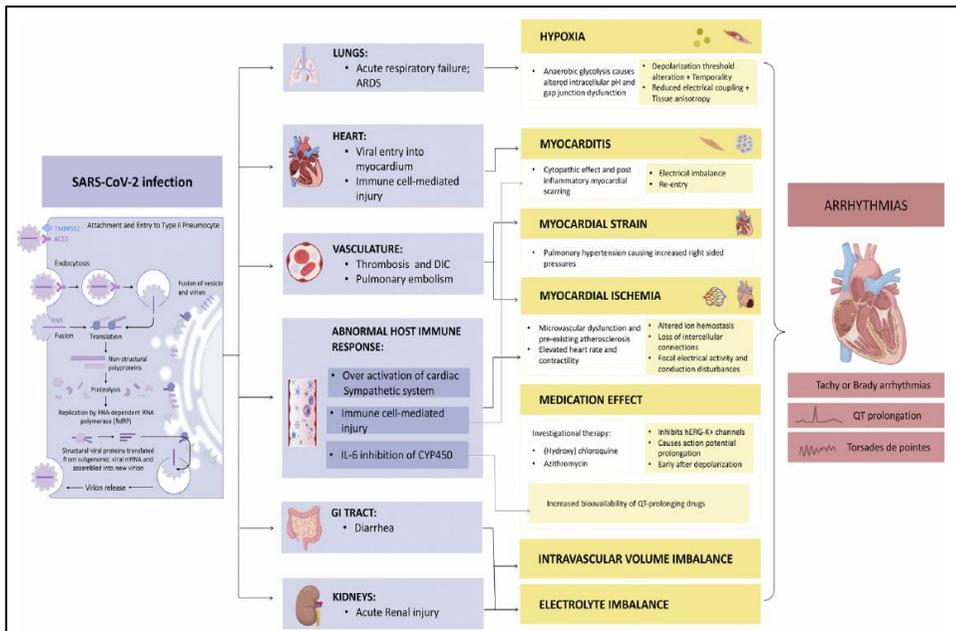
Dalam serangkaian kasus baru-baru ini yang mencakup 363 pasien hipertensi yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19, paparan ACEI/ARB tidak memengaruhi perburukan penyakit atau kematian.<sup>50</sup> Faktanya, saat ini ada uji coba terkontrol secara acak yang sedang berlangsung untuk mengeksplorasi manfaat potensial losartan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan yang tidak dirawat di rumah sakit.<sup>51</sup> Sejumlah kelompok dokter dan masyarakat profesional baru-baru ini mempertimbangkan data yang tersedia dan efek yang terdokumentasi dengan baik dari penghentian terapi ACEI/ARB dan menyarankan agar tidak mengubah praktik klinis untuk

tujuan mengurangi pandemi dan merekomendasikan untuk melanjutkan pengobatan berdasarkan indikasi standar.<sup>52</sup>

#### **2.4.4 Aritmia**

Aritmia merupakan manifestasi jantung yang paling sering ditemui pada pasien infeksi COVID-19. Gejala bervariasi dari palpitasi hingga aritmia maligna.<sup>53</sup> Banyak mekanisme potensial yang dapat meningkatkan risiko aritmia jantung selama infeksi COVID-19. Mekanisme tersebut termasuk berbagai mode cedera pada miokardium serta proses ekstrakardial yang dapat memperburuk aritmia pada pasien dengan kecenderungan yang sudah ada sebelumnya. Dalam kondisi infeksi virus, penyakit kardiovaskular kronis dapat menjadi tidak stabil karena peningkatan kebutuhan metabolik dan penurunan fungsi jantung.<sup>54</sup> Ketidakseimbangan ini, berhubungan dengan kerusakan miokard langsung dan peningkatan respon inflamasi, dapat meningkatkan risiko sindrom koroner akut, gagal jantung, dan aritmia jantung.<sup>55</sup>

Aritmia pada COVID-19 dapat terjadi terutama karena hipoksia yang disebabkan oleh keterlibatan jaringan virus langsung pada paru-paru, miokarditis, atau respons imun pejamu yang abnormal, atau yang kedua sebagai akibat iskemia miokard, ketegangan miokard karena hipertensi pulmonal, gangguan elektrolit, volume intravaskular, ketidakseimbangan, dan efek samping obat. Aritmia tidak hanya disebabkan oleh efek langsung dari infeksi COVID-19, tetapi lebih mungkin sebagai akibat dari penyakit sistemik.<sup>57</sup> Mekanisme potensial aritmia pada COVID-19 diuraikan pada Gambar 13.



Gambar 13 Mekanisme potensial aritmia dan COVID-19. Risiko aritmia dimediasi oleh hipoksia, miokarditis, strain miokardium, iskemia miokardium, efek obat, ketidakseimbangan volume intravaskular, dan ketidakseimbangan elektrolit. ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CYP450: cytochrome P450; DIC: disseminated intravascular coagulation; GI: gastrointestinal; IL: interleukin; mRNA: messenger RNA.<sup>56</sup>

Pemahaman mengenai komplikasi aritmia pada COVID-19 masih terus berkembang. Beberapa kasus komplikasi aritmia telah dilaporkan dan jumlahnya masih terus bertambah. Berikut dilaporkan beberapa kasus aritmia jantung yang dilaporkan pada pasien infeksi COVID-19, yaitu sinus takikardi, sinus bradikardi, gangguan konduksi (blok atrioventrikular, blok *bundle branch*), kompleks prematur atrium, atrial fibrilasi, takikardi supraventrikular, kompleks prematur ventrikel, *non-sustained* ventrikel takikardia, polimorfik ventrikel takikardia (*Torsade*

*de pointes*), *sustained* ventrikel takikardia, ventrikel fibrilasi dan *pulseless electrical activity*.<sup>58</sup>

Menurut serial kasus retrospektif dari 4 pasien, bradikardia transien berlangsung selama 1-14 hari pada pasien COVID-19, sehingga membutuhkan pemantauan ketat. Penyebabnya yang paling umum adalah hipoksia berat, cedera inflamasi pada nodus sinus oleh sirkulasi sitokin dan respon yang berlebihan terhadap obat. Bradikardia merupakan penanda permulaan *cytokine storm* yang serius.<sup>58</sup>

Dalam sebuah penelitian, bradikardia dan AV blok *high degree* intermiten didapatkan pada pasien dengan infeksi COVID-19 dengan ekokardiografi dan biomarker jantung normal. Lainnya, melaporkan disfungsi nodus sinus dalam dua kasus COVID-19. Mereka melaporkan bahwa pasien mengalami sinus bradikardia diikuti oleh episode irama idioventrikular yang dipercepat. Pasien tetap dalam sinus bradikardia selama 2 minggu setelah munculnya disfungsi nodus sinus.<sup>59</sup>

Kejadian blok atrioventrikular/ventrikular pada pasien dengan infeksi COVID-19 yaitu sebesar 7.5% sedangkan sinus bradikardi (8%), aritmia atrium (7%) dan aritmia ventrikel (4%). Blok jantung komplit dan disfungsi ventrikel kiri berat terjadi pada anak dengan infeksi COVID-19. Pada kasus lainnya di Iran, dilaporkan bahwa blok jantung komplit transien didapatkan pada wanita 21 tahun dengan infeksi COVID-19 dan EKG menunjukkan keterlambatan konduksi intraventrikel dan kompleks ventrikel prematur multipel.<sup>3</sup>

Sinus takikardia, merupakan supraventrikuler takikardia yang dilaporkan merupakan gangguan ritme yang umum pada pasien dengan infeksi COVID-19. Insidennya adalah sekitar 72%.<sup>3</sup> Hal ini disebabkan karena demam, hipoksemia/ insufisiensi pernafasan, gangguan

hemodinamik, cemas/ takut, nyeri, dan beberapa gejala fisik dan emosional lainnya.<sup>58,60</sup>

Atrial fibrilasi adalah aritmia jantung yang paling umum didapati pada pasien dengan infeksi COVID-19. Mekanisme penyebabnya kemungkinan adalah infeksi sistemik, cedera kardiomyosit virus langsung yang menyebabkan perimiokarditis, hipoksemia, dan kerentanan populasi karena usia lanjut dan komorbiditasnya, dan aktivitas berlebihan dari sistem saraf simpatis. Laporan lainnya menyebutkan bahwa atrial fibrilasi onset baru dan flutter pada pasien COVID-19 menunjukkan aritmogenisitas atrium dari infeksi COVID-19.<sup>58,59</sup>

Pada cedera miokardium akut dan miokarditis akut, pasien dengan infeksi COVID-19, dapat terjadi aritmia ventrikel yang bervariasi dan serius. Pencetus lainnya adalah insufisiensi pernafasan berat dan inflamasi sistemik karena infeksi COVID-19, serta efek proaritmia dari terapi COVID-19 dan interaksi dengan obat lainnya. Selain itu adanya ketidakseimbangan otonom, hipoksemia, gangguan elektrolit memperberat aritmogenisitas. Aritmia ventrikuler yang ditemui adalah *premature ventricular complexes* (PVC), *non-sustained VT* (NSVT) dan *sustained VT/VF*. Perlu diperhatikan untuk terjadinya VT polimorfik dalam bentuk *torsade de pointes* (TdP) pada saat QT *prolongation*, baik itu sudah ada sebelumnya atau dikarenakan kombinasi terapi yang mencetuskan proaritmia.<sup>58</sup>

Selain itu, didapatkan pula laporan tentang aritmia ventrikel dan *torsade de pointes* karena obat yang memperpanjang interval QT terutama azitromisin dan hidrosiklorokuin.<sup>59</sup> Secara umum, hidrosiklorokuin dan azitromisin mencetuskan pro aritmia melalui

blok  $I_{Kr}$ , terutama pada kasus TdP.<sup>61</sup> Beberapa agen yang digunakan untuk mengobati infeksi COVID-19 dapat memperpanjang interval QT dan menyebabkan VT polimorfik dalam bentuk TdP dapat dilihat pada tabel.<sup>58</sup>

*Tabel 3. Daftar obat yang berpotensi perpanjangan interval QT.*

Antibiotik	Klorokuin/hidroksiklorokuin Macrolide (azitromisin) Kuinolon
Antivirus	Lopinavir/ritonavir Favipiravir Tolicizumab Fingolimod
Anestesi	Propofol
Antiemetik	Domperidone
Antiaritmia	Antiaritmia kelas IA dan III
Antipsikotik	Haloperidol

*Long QT syndrome* (LQTS) merupakan pemanjangan repolarisasi ventrikel abnormal yang meningkatkan risiko aritmia maligna, yaitu *torsade de pointes* dan ventrikel fibrilasi, yang dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu, pada semua pasien COVID-19 yang menggunakan obat yang dapat memperpanjang interval QT harus diperiksa QT awal. Interval QT yang berisiko rendah untuk terjadinya pemanjangan QT dan ventrikel takikardia polimorfik adalah <470 ms pada pria dan <480 ms pada wanita.<sup>62</sup>

#### **2.4.5 Tromboemboli Vena (TEV)**

Prevalensi TEV, termasuk *deep vein thrombosis* DVT dan *pulmonary embolism* (PE), bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan COVID-19 dan umum terjadi pada pasien yang sakit kritis. Faktor risiko utama adalah imobilisasi, keadaan inflamasi akut, hipoksia, dan aktivasi atau kerusakan sel endotel.<sup>39,63</sup> Prevalensi TEV yang akurat terkait dengan COVID-19 tidak diketahui karena sebagian besar penelitian tidak menyertakan protokol investigasi yang sistematis dan komprehensif. Dalam kohort besar pasien dengan COVID-19, Wang et al melaporkan bahwa 40% pasien rawat inap dengan COVID-19 berisiko tinggi terkena TEV.<sup>64</sup> Pada pasien dengan COVID-19 parah yang memerlukan perawatan di ICU, prevalensi TEV, khususnya PE, berkisar antara 17% hingga 47%. Banyak kejadian tromboemboli terjadi meskipun tromboprolifaksis. Dalam kondisi perawatan non-ICU, 6,4% pasien menunjukkan gejala TEV. Namun, setengah dari kejadian didiagnosis selama hari pertama masuk, menunjukkan bahwa ini terjadi sebelum tromboprolifaksis dimulai. Menariknya, PE dapat ditemukan tanpa DVT terkait. Oleh karena itu, tidak adanya sumber emboli telah mempromosikan hipotesis trombosis paru "in situ". Sebagai catatan, dalam studi retrospektif menganalisis kejadian trombotik pada pasien yang memerlukan rawat inap, dari 28 pasien yang memiliki komplikasi trombotik, 25% disajikan dengan PE terisolasi.<sup>65</sup>

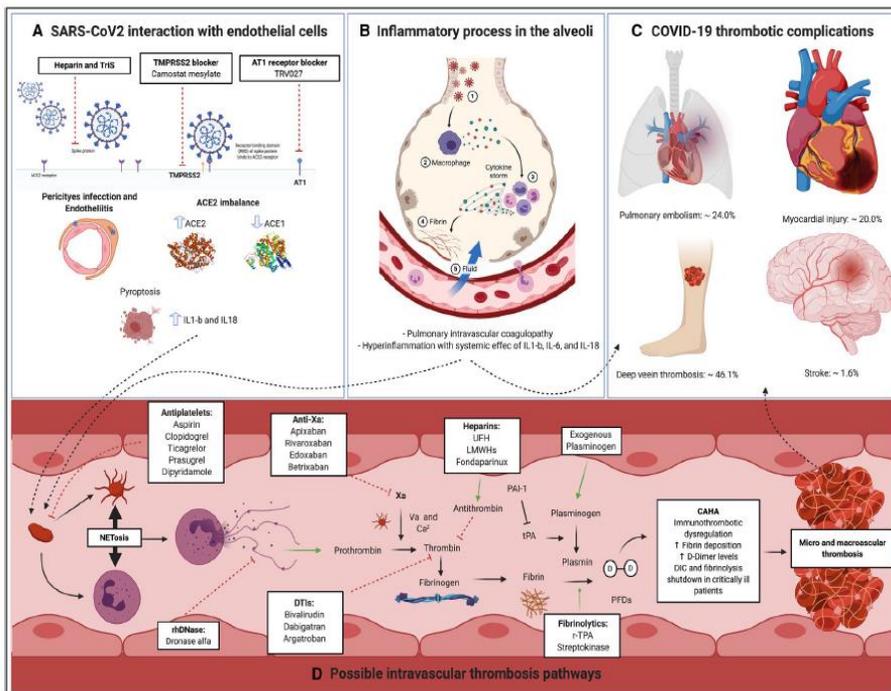
Alat penilaian risiko TEV yang dikembangkan sebelumnya dapat diterapkan pada pasien dengan COVID-19 (misalnya, Padua, International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism [IMPROVE], dan model Caprini). Pilihan model

penilaian risiko spesifik dapat bervariasi sesuai dengan dokter dan sistem kesehatan. Semua pasien rawat inap dengan COVID-19 harus menjalani stratifikasi risiko TEV.<sup>66</sup>

Manfaat skrining rutin mungkin untuk diagnosis dini DVT dan pencegahan PE. Meskipun DVT telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk, tidak ada uji coba yang mendukung bahwa skrining rutin dapat meningkatkan hasil klinis. Skrining rutin dapat meningkatkan temuan insidental, paparan tenaga kesehatan, dan biaya. Pendekatan yang menarik dapat dilakukan dengan menyaring hanya pasien berisiko tinggi, seperti mereka dengan skor CURB-65 (status kebingungan, urea, laju pernapasan, dan tekanan darah) 3 sampai 5, skor prediksi Padua 4, dan D-dimer > 1,0 g/mL. Namun, dalam studi prospektif pasien rawat inap dengan COVID-19, strategi penggunaan tingkat D-dimer >1,0 g/mL tidak terbukti berguna untuk stratifikasi risiko pada pasien tanpa gejala.<sup>39</sup>

Pada akhirnya, penilaian klinis harus diutamakan dan ambang batas untuk evaluasi atau diagnosis DVT dan PE harus rendah, mengingat tingginya frekuensi kejadian ini. Pada pasien rawat inap dengan COVID-19, evaluasi klinis TEV dan tes diagnostik dapat diindikasikan pada pasien dengan penurunan fungsi paru, jantung, atau neurologis yang cepat atau kehilangan perfusi perifer yang tiba-tiba dan terlokalisir. Di sisi lain, pada pasien rawat jalan, evaluasi gejala atau temuan abnormal pada pemeriksaan mirip dengan pasien rawat inap.<sup>39</sup> Sebagian besar kalangan ilmiah setuju bahwa dengan tidak adanya kontraindikasi dan evaluasi risiko perdarahan yang cermat, orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 harus menerima tromboprolaksis. Sebagian besar merekomendasikan

profilaksis dengan *low-molecular-weight heparins* (LMWHs) atau *unfractionated heparin* (UFH) subkutan dua kali sehari. LMWH memiliki beberapa keuntungan potensial untuk profilaksis bila dibandingkan dengan UFH atau agen oral.<sup>39</sup> Pertama, model penelitian dasar telah mengusulkan bahwa domain pengikatan reseptor protein SARS-CoV-2 Spike S1 berinteraksi dengan LMWH. Oleh karena itu, mereka dapat memiliki sifat antivirus dengan bertindak sebagai penghambat efektif perlekatan virus.<sup>67</sup> Kedua, LMWH memiliki efek anti-inflamasi dan imunomodulator.<sup>68</sup> Ketiga, LMWH memiliki profil respons farmakokinetik dan farmakodinamik yang andal. Sebagai catatan, LMWH memiliki bioavailabilitas lebih tinggi daripada UFH (90% berbanding 30%). Lebih penting lagi, dengan peradangan sistemik yang intens, UFH memiliki tingkat pengikatan protein plasma yang lebih tinggi. Selain itu, LMWH memiliki waktu paruh yang lebih lama daripada UFH, yang memungkinkan rejimen administrasi dua kali atau sekali sehari dan mengurangi paparan petugas kesehatan. Namun, LMWH memiliki waktu paruh yang lebih pendek daripada terapi oral, yang dapat berguna pada pasien yang memerlukan prosedur atau memerlukan penilaian risiko perdarahan dalam waktu singkat.<sup>69</sup>



**Gambar 14** Mekanisme patofisiologis terkait penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) – terkait trombosis dan koagulopati. A, Interaksi sindrom pernafasan akut parah coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dengan sel endotel (pneumosit tipe II, loop kapiler glomerulus, dan kapiler usus kecil). Ketidakseimbangan enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dari jenis sel ini. Lebih lanjut, infeksi sel dan inflamasi yang diinduksi pada perisit dan sel endotel dapat meningkatkan apoptosis lokal dan sitokin inflamasi yang poten. B, Proses inflamasi di alveoli paru, menyebabkan edema jaringan paru dan koagulopati intravaskular. C, Pemilihan komplikasi trombotik pada COVID-19 dan perkiraan frekuensinya. D, Usulan jalur trombosis intravaskular yang mengarah ke komplikasi trombosis mikrovaskular dan makrovaskular. Karena produksi sitokin lokal dan sistemik yang kuat, trombosit diaktifkan dan berinteraksi dengan neutrofil. Proses neutrofil extracellular trap (NET)osis juga dapat merangsang produksi trombin dan deposisi fibrin. Kelebihan deposisi fibrin dan penghentian fibrinolisis menyebabkan trombosis intravaskular dan, akhirnya, komplikasi tromboemboli klinis. Garis hitam dan hitam runcing menunjukkan koneksi jalur, garis merah runcing menunjukkan penghambatan, dan panah hijau menunjukkan agonis. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; anti-Xa, anti-factor Xa; AT1, angiotensin II receptor type 1; CAHA, COVID-19-associated hemostatic abnormalities; D-D, D-dimer; DTI, direct thrombin inhibitor; IL, interleukin; LMWH, low-molecular-weight heparin; PAI-1, plasminogen activator inhibitor I; PFD, fibrin degradation product; r-tPA, recombinant tPA; TMPRSS2, transmembrane protease serine 2; tPA, tissue-type plasminogen activator; TriS, synthesized trisulfated heparin; and UFH, unfractionated heparin.

Manfaat skrining rutin mungkin untuk diagnosis dini DVT dan pencegahan PE. Meskipun DVT telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk, tidak ada uji coba yang mendukung bahwa skrining rutin dapat meningkatkan hasil klinis. Skrining rutin dapat meningkatkan temuan insidental, paparan tenaga kesehatan, dan biaya. Pendekatan yang menarik dapat dilakukan dengan menyaring hanya pasien berisiko tinggi, seperti mereka dengan skor CURB-65 (status kebingungan, urea, laju pernapasan, dan tekanan darah) 3 sampai 5, skor prediksi Padua 4, dan D-dimer  $> 1,0$  g/mL. Namun, dalam studi prospektif pasien rawat inap dengan COVID-19, strategi penggunaan tingkat D-dimer  $> 1,0$  g/mL tidak terbukti berguna untuk stratifikasi risiko pada pasien tanpa gejala.<sup>39</sup>

Pada akhirnya, penilaian klinis harus diutamakan dan ambang batas untuk evaluasi atau diagnosis DVT dan PE harus rendah, mengingat tingginya frekuensi kejadian ini. Pada pasien rawat inap dengan COVID-19, evaluasi klinis TEV dan tes diagnostik dapat diindikasikan pada pasien dengan penurunan fungsi paru, jantung, atau neurologis yang cepat atau kehilangan perfusi perifer yang tiba-tiba dan terlokalisir. Di sisi lain, pada pasien rawat jalan, evaluasi gejala atau temuan abnormal pada pemeriksaan mirip dengan pasien rawat inap.<sup>39</sup> Sebagian besar kalangan ilmiah setuju bahwa dengan tidak adanya kontraindikasi dan evaluasi risiko perdarahan yang cermat, orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 harus menerima tromboprolifaksis. Sebagian besar merekomendasikan profilaksis dengan *low-molecular-weight heparins* (LMWHs) atau *unfractionated heparin* (UFH) subkutan dua kali sehari. LMWH memiliki beberapa keuntungan potensial untuk profilaksis bila

dibandingkan dengan UFH atau agen oral.<sup>39</sup> Pertama, model penelitian dasar telah mengusulkan bahwa domain pengikatan reseptor protein SARS-CoV-2 Spike S1 berinteraksi dengan LMWH. Oleh karena itu, mereka dapat memiliki sifat antivirus dengan bertindak sebagai penghambat efektif perlekatan virus.<sup>67</sup> Kedua, LMWH memiliki efek anti-inflamasi dan imunomodulator.<sup>68</sup> Ketiga, LMWH memiliki profil respons farmakokinetik dan farmakodinamik yang andal. Sebagai catatan, LMWH memiliki bioavailabilitas lebih tinggi daripada UFH (90% berbanding 30%). Lebih penting lagi, dengan peradangan sistemik yang intens, UFH memiliki tingkat pengikatan protein plasma yang lebih tinggi. Selain itu, LMWH memiliki waktu paruh yang lebih lama daripada UFH, yang memungkinkan rejimen administrasi dua kali atau sekali sehari dan mengurangi paparan petugas kesehatan. Namun, LMWH memiliki waktu paruh yang lebih pendek daripada terapi oral, yang dapat berguna pada pasien yang memerlukan prosedur atau memerlukan penilaian risiko perdarahan dalam waktu singkat.<sup>69</sup>

Terapi antikoagulan adalah landasan pengobatan TEV. Pemilihan obat memerlukan pertimbangan khusus, seperti disfungsi ginjal atau hati, trombositopenia, dan fungsi saluran pencernaan. Pilihan obat dapat berubah berdasarkan fungsi kondisi klinis pasien dan pengaturan perawatan klinis. Dalam pengaturan di rumah sakit, obat parenteral lebih disukai berdasarkan keuntungan farmakologis mereka. Pasien yang memakai DOAC dosis terapeutik atau antagonis vitamin K harus mempertimbangkan untuk beralih ke LMWH. Penggunaan LMWH mungkin lebih disukai dalam pengaturan rawat inap, sedangkan DOAC mungkin lebih disukai dalam pengaturan rawat jalan. Namun, pada pasien yang mungkin memerlukan prosedur invasif, UFH dapat

menjadi pilihan yang optimal karena waktu paruh yang lebih pendek. Durasi lengkap pengobatan kejadian TEV harus 3 bulan.<sup>63</sup>

#### **2.4.6 Penyakit Pantung Rematik dan COVID-19**

Penyakit jantung rematik (PJR) mempengaruhi > 39 juta orang di seluruh dunia, dengan prevalensi tertinggi pada populasi sumber daya rendah dengan sistem kesehatan terbatas. Penyakit ini adalah sekuel dari demam rematik yang terjadi setelah satu atau beberapa episode sakit tenggorokan karena streptokokus beta-hemolitikus grup A. Pandemi COVID-19 menghadirkan tantangan yang signifikan bagi pasien ini, yang kemungkinan akan mengalami gangguan dalam profilaksis sekunder dan akses ke perawatan, dengan konsekuensi yang berpotensi merugikan.<sup>70,71</sup>

*World Heart Federation* mencantumkan PJR sebagai faktor risiko penyakit COVID berat di negara-negara berpenghasilan rendah. Meskipun besarnya risiko langsung tidak diketahui, risiko ini cenderung lebih tinggi pada mereka yang hidup dengan bentuk penyakit katup jantung yang lebih parah dan tertinggi di antara pasien dengan hipertensi pulmonal dan mereka yang gagal jantung, yang memerlukan pengobatan untuk meningkatkan fungsi jantung.<sup>71</sup>

Pasien direkomendasikan terus menggunakan semua obat jantung yang diresepkan, termasuk yang diklasifikasikan sebagai *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI) dan *angiotensin II receptor blockers* (ARB), karena kurangnya data yang mendukung risiko spesifik COVID dari terapi ini. Selain itu, pasien dengan katup jantung prostetik yang menggunakan warfarin dan memerlukan pemeriksaan *international normalized ratio* (INR) secara teratur akan mengalami

kesulitan untuk mengakses pemeriksaan rutin, di mana klinik dan bahkan rumah sakit membatasi layanan normal.<sup>71</sup>

#### **2.4.7 Komplikasi Jangka Panjang**

Gejala jantung adalah keluhan umum setelah keluar dari rumah sakit setelah COVID-19. Keluhan nyeri dada ditemukan pada sebanyak 21% pasien 60 hari setelah keluar dari rumah sakit.<sup>72</sup> Palpitasi juga telah digambarkan sebagai gejala yang sering pada 60 hari tindak lanjut pada sebanyak 9% pasien. Di luar gejala jantung subjektif yang digambarkan sebagai bagian dari konsekuensi jangka panjang dari infeksi SARS-CoV-2, ada juga beberapa hasil pengamatan yang terukur. Peningkatan insiden sindrom takikardia postural (POTS) telah dilaporkan setelah infeksi SARS-CoV-2, dengan penyelidikan yang sedang berlangsung mengenai prevalensi yang tepat.<sup>73</sup>

Beberapa efek kardiovaskular jangka panjang dari COVID-19 diamati sebagai konsekuensi dari infeksi akut. Dalam sebuah penelitian besar terhadap atlet perguruan tinggi muda, sehat, kompetitif, miokarditis diidentifikasi sebanyak 2,3% peserta, dengan mayoritas dari mereka adalah miokarditis subklinis yang terdeteksi oleh *cardiac magnetic resonance imaging*. Selanjutnya, *follow-up cardiac magnetic resonance imaging* rutin pada 100 pasien yang dipulangkan dengan COVID-19 menemukan inflamasi berkelanjutan pada 60% pasien dengan peningkatan berkelanjutan pada troponin T sebanyak 71% pasien.<sup>74</sup>

Fase akut COVID-19 telah terbukti terkait dengan tingginya tingkat temuan abnormal pada ekokardiografi. Dalam sebuah studi prospektif terhadap 1.216 pasien yang dirawat dengan COVID-19, 55% pasien memiliki ekokardiogram abnormal, termasuk kelainan pada 46%

dari 901 pasien tanpa penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya. Meskipun belum ada data yang dipublikasikan pada temuan ekokardiografi pada tindak lanjut jangka panjang, komplikasi yang diamati pada kondisi akut harus dipertimbangkan dalam perawatan jangka panjang pasien tersebut.<sup>75</sup>

Ada beberapa mekanisme berbeda untuk patogenesis cedera jantung dari SARS-CoV-2. Data yang dikumpulkan dari studi otopsi deskriptif awal telah mengamati berbagai temuan pada analisis histologis jantung, termasuk infiltrasi inflamasi interstisial, hipertrofi dan nekrosis miokard, dan RT-PCR yang positif untuk SARS-CoV-2.<sup>76</sup> Seperti yang telah dijelaskan, SARS-CoV-2 memiliki afinitas untuk reseptor ACE2 yang terletak di sel permukaan, yang merupakan mekanisme masuknya virus secara langsung. Dalam sebuah studi tentang sekuensing RNA sel tunggal, ekspresi ACE2 telah terbukti ada pada 7,5% miosit, menjadikannya organ dengan peningkatan risiko cedera virus langsung.<sup>77</sup> Hal ini telah didukung oleh studi otopsi di mana RNA virus SARS-CoV-2 ditemukan di miokardium dari 61,5% pasien. Pada pasien dengan viral load tertinggi (>1.000), ada juga peningkatan ekspresi sitokin. Peningkatan ekspresi sitokin ini juga telah diusulkan sebagai mekanisme cedera jantung yang menyebabkan disfungsi endotel, ketidakstabilan plak, infark miokard, dan kerusakan miokard.<sup>78</sup> Karena secara khusus berkaitan dengan penyebab miokarditis, setelah virus masuk ke dalam sel, antigen virus yang disajikan menghasilkan toksisitas yang diperantarai sel oleh limfosit T CD8+ dengan inflamasi miokard terkait.<sup>79</sup> Baik komplikasi kardiovaskular jangka panjang dan jangka pendek serta gejala sisa COVID-19 dimanifestasikan melalui berbagai mekanisme ini.

Setiap pasien dengan komplikasi kardiovaskular yang diketahui dari infeksi akut dan mereka yang terus mengalami keluhan kardiovaskular pada fase akhir, beberapa minggu hingga bulan setelah infeksi akut, pasien tersebut harus dirujuk untuk evaluasi oleh subspesialis kardiologi. Evaluasi pasien harus mencakup penilaian komprehensif dengan riwayat dan pemeriksaan fisik dan EKG 12 sadapan, dengan pertimbangan biomarker jantung dan pencitraan kardiovaskular sebagaimana ditentukan oleh setiap skenario klinis.<sup>80</sup> Untuk setiap pasien dengan diagnosis miokarditis, ekokardiogram istirahat, monitor Holter 24 jam, dan EKG olahraga harus dilakukan tidak kurang dari 3-6 bulan setelah diagnosis dengan kembali ke aktivitas hanya setelah normalisasi biomarker jantung dan inflamasi. penanda, resolusi aritmia, dan normalisasi fungsi ventrikel.<sup>81</sup> Demikian pula, pasien yang mengalami disfungsi sistolik ventrikel kiri harus dikelola sesuai dengan pedoman gagal jantung saat ini. Meskipun ada kekhawatiran awal tentang penggunaan penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) karena afinitas virus terhadap reseptor ACE2, data acak tentang kelanjutan atau penghentian penghambatan RAAS pada pasien rawat inap dengan COVID-19 tidak menunjukkan perbedaan hasil. Pedoman masyarakat saat ini merekomendasikan untuk melanjutkan perawatan terkait RAAS seperti yang ditunjukkan untuk pasien dengan COVID-19.<sup>52</sup>

## **BAB III**

### **ARITMIA**

#### **3.1 Morfologi Aritmia**

Aritmia adalah gangguan penjalaran impuls listrik ke miokardium. Sistem konduksi jantung normal dimulai dari otomatisitas sel P di nodus SA, depolarisasi atrium, depolarisasi nodus atrioventrikular (AV), penjalaran impuls sepanjang berkas His, *bundle branch* dan sistem Purkinje hingga depolarisasi ventrikel merupakan rangkaian konduksi impuls yang teratur dan presisi. Aritmia dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu bradiaritmia (< 60 kali per menit) dan takiaritmia (> 100 kali per menit).<sup>19</sup>

##### **3.1.1 Bradiaritmia**

Bradiaritmia merupakan denyut nadi kurang dari 60 kali/menit. Penyebabnya karena adanya penurunan frekuensi pembentukan impuls atau blok impuls ketika dicetuskan. Pengurangan dari frekuensi pembentukan stimulus disebut penurunan kronotropik; gangguan konduksi stimulus disebut penurunan dromotropik. Bradiaritmia dapat dibagi secara umum berdasarkan gangguan fungsi dari nodus SA atau AV. Kelebihan tonus parasimpatis (vagus) menyebabkan sinus bradikardi atau AV blok.<sup>20</sup> Penyebab terjadinya bradiaritmia disebabkan oleh berbagai macam kondisi dan berpengaruh pada lokasi yang terkena (Tabel 4).<sup>20</sup>

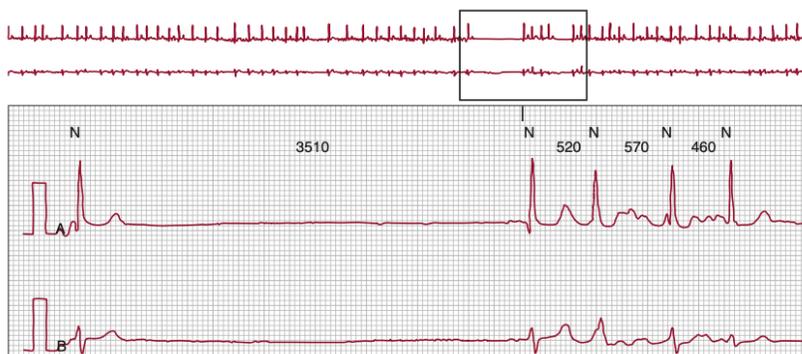
**Table 4.** Penyebab bradiaritmia.<sup>20</sup>

Penyebab	Lokasi yang terkena
Kongenital	Nodus AV
Post-operasi	Nodus SA, AV
Penyakit jantung iskemik	Nodus SA, AV
Penuaan	Nodus SA, AV
Endokarditis	Nodus AV, sistem His-Purkinje
Hiperkalemia	Nodus SA, AV, sistem His-Purkinje
Hipotiroid	Nodus SA
Sindrom neurokardiogenik	Nodus SA, AV
Penyakit neuromuskular	Nodus AV
<i>Obstructive sleep apnea</i>	Nodus SA, AV
Penyakit infiltrative (amyloidosis, sarcoidosis)	Nodus AV
Obat	Nodus SA, AV

- Disfungsi nodus SA

Disfungsi nodus SA atau *sick sinus syndrome* merupakan sinus bradikardi dan jeda sinus hingga blok keluar sinoatrial dan ritme junctional. Penyebab terjadinya disfungsi nodus sinus terdiri atas penyebab ekstrinsik dan penyebab intrinsik (Tabel 4).<sup>21</sup> Selain dapat menyebabkan bradikardi, dapat pula menyebabkan takikardi. Manifestasinya adalah sinus bradikardi persisten, sinus arrest, inkompeten kronotropik, takikardi atrium dan sindrom bradikardi-takikardi (Gambar 15).<sup>21</sup> Sinus bradikardia simtomatik, sering dikaitkan dengan jeda sinus, berhubungan dengan gangguan automatisasi di dalam simpul sinus atau kurangnya konduksi impuls sinus ke jaringan atrium karena penyumbatan di

jaringan perinodal. Faktor penyebabnya adalah fibrosis progresif sel nodus SA, penyakit pembuluh darah kolagen, aterosklerosis arteri nodus SA, penyakit infiltratif atau trauma bedah.<sup>20,21</sup>



**Gambar 15.** Sindrom bradikardi-takikardi: atrial fibrilasi tiba-tiba berhenti dan diikuti oleh jeda hingga denyut sinus pertama karena pemanjangan waktu perbaikan nodus sinus.<sup>21</sup>

- Disfungsi nodus AV

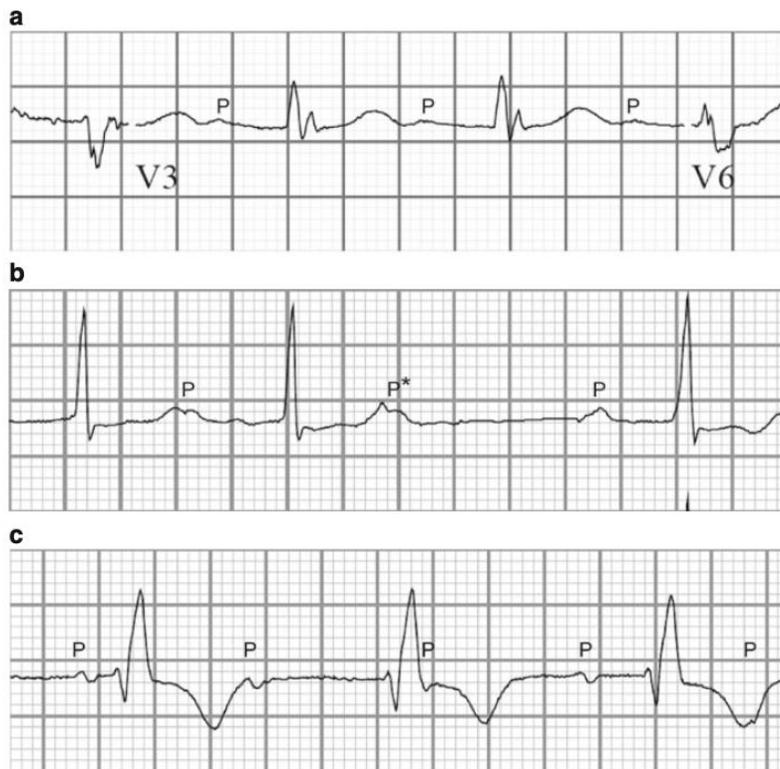
Disfungsi nodus AV merupakan gangguan di mana impuls atrium dikonduksi secara terlambat atau tidak sama sekali ke ventrikel saat jalur konduksi AV tidak dalam fase refraktori. Disebabkan karena blok kongenital (1:15.000 hingga 1:22.000 kelahiran hidup), endokarditis atau fibrosis pada sistem konduksi dan jaringan sekitar. Konduksi yang buruk di kedua cabang berkas kanan dan kiri (misalnya, blok cabang berkas kanan bersamaan dan blok fasikular anterior kiri), atau blok bifasikular, berhubungan dengan peningkatan risiko total AV blok. AV blok terdiri atas berbagai spektrum (Gambar 16, Gambar 17).<sup>20,21</sup>

AV blok derajat 1 merupakan pemanjangan interval PR hingga lebih dari 0,20 detik. Setiap gelombang P diikuti kompleks QRS dengan PR interval yang memanjang konstan. Pemanjangan ini disebabkan karena keterlambatan konduksi dalam atrium, nodus AV atau sistem His-Purkinje. Prevalensi AV blok derajat 1 sekitar 1% pada populasi umum. AV blok derajat 1 ringan (<0.3 detik) biasanya asimtomatik dan tidak memerlukan terapi khusus. AV blok >0.3 detik pasien mengalami sindrom seperti pacu jantung yang menyebabkan disinkronisasi AV.<sup>20,21</sup>

AV blok derajat 2 tipe 1 (Mobitz 1 atau Wenckebach) pada EKG terdapat perpanjangan interval PR progresif dengan diikuti oleh gelombang P non-konduksi. Gelombang P yang dikonduksi pertama setelah gelombang P non konduksi memiliki interval PR yang paling pendek dari siklus tersebut. Sehingga jeda antara kompleks QRS pada gelombang P non konduksi kurang dari 2 kali interval P-P. Pada ritme sinus stabil, siklus blok secara normal dengan rasio P:R tetap (tipe 1 klasik 3:2, 4:3, 5:4).<sup>20,21</sup>

AV blok derajat 2 tipe II (Mobitz 2) berhubungan dengan sistem konduksi di bawah nodus AV dan kemungkinan berubah menjadi total AV blok. Adanya gelombang P yang tidak dikonduksi yang berhubungan dengan interval PR memanjang konstan dan setelah impuls blok tunggal (interval PP dan RR konstan). Jeda menunjukkan blok gelombang P yang sama dengan 2 siklus P-P.<sup>20,21</sup>

AV blok *high degree* dan total AV blok bentuk paling berat dari penyakit nodus AV dan berhubungan dengan risiko substansial sinkop dan kematian. Prevalensi AV blok derajat 3 pada populasi umum adalah sangat rendah (0,04%) dan biasanya berhubungan dengan penyakit jantung yang mendasari. Elektrokardiografi menunjukkan atrium dan ventrikel yang teraktivasi secara independen, dengan laju ventrikel lebih lambat daripada atrium. Total AV blok adalah gagalnya gelombang P atau impuls atrium untuk mengkonduksi ventrikel menyebabkan disosiasi komplis AV dengan laju atrium lebih cepat dibandingkan laju ventrikel. Ritme escape ventrikel menunjukkan lokasi anatomi blok, yaitu ritme 40-60 kali/menit dengan kompleks QRS memendek menunjukkan blok di junction AV; sedangkan ritme 20-40 kali/menit dengan kompleks QRS lebar menunjukkan blok di sistem His-Purkinje. Denyut ventrikel tergantung pada *pacemaker* jantung yang menggerakkan ventrikel. *Pacemaker* junctional biasanya mengarah ke QRS kompleks yang sempit dengan kecepatan ventrikel dari 40 hingga 60 bpm; *pacemaker* ventrikel menghasilkan kompleks QRS yang luas dengan kecepatan umumnya kurang dari 40 bpm.<sup>20,21</sup>



**Gambar 16.** Spektrum AV blok. A) AV blok derajat 1 dengan interval PR kira-kira 280 msec. B) AV blok derajat 2 tipe 2, dengan blok konduksi mengikuti gelombang P. C) AV blok derajat 3 (AV blok total), dengan disosiasi antara denyut atrium dan ventrikel dan ritme *escape* ventrikel kompleks yang luas.<sup>20</sup>



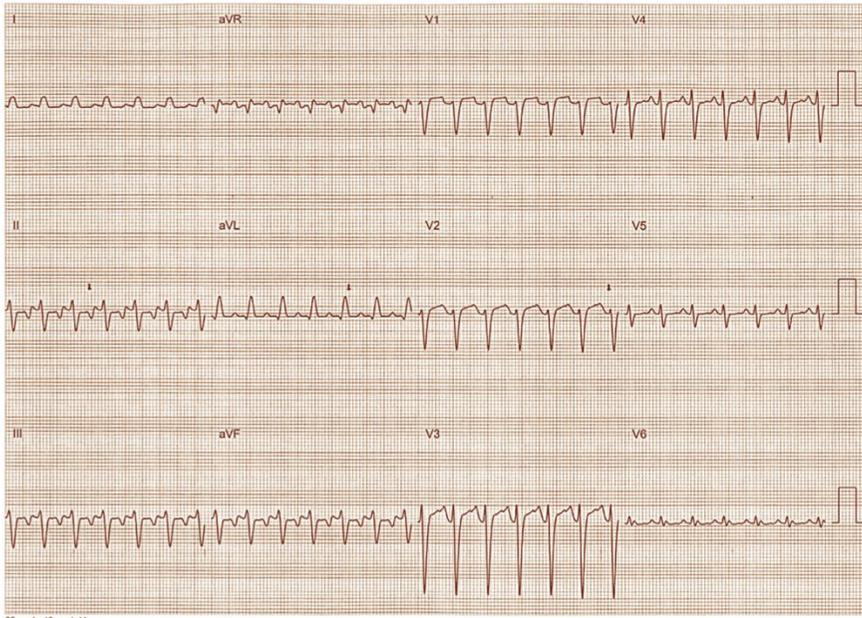
**Gambar 17.** AV blok derajat 2 tipe 1 (Wenckebach) dengan rasio 6:5.<sup>21</sup>

### 3.1.2 Takiaritmia

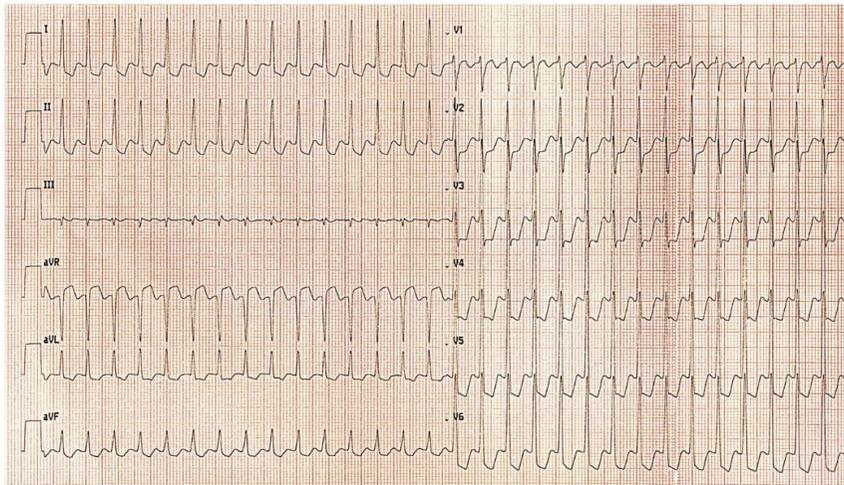
Berdasarkan letak dan kompleks QRS, dibagi menjadi aritmia supraventrikular (QRS sempit) dan ventrikel (QRS lebar).<sup>22</sup>

#### a. Supraventrikular takikardi (SVT)

Supraventrikular takikardi adalah seluruh bentuk takikardi yang muncul dari berkas HIS maupun diatas bifurkasi berkas HIS. Karakteristiknya adalah kompleks QRS sempit (durasi QRS <120ms dan laju >100x/menit). Pada umumnya gejala yang timbul berupa palpitasi, kepala terasa ringan, pusing, kehilangan kesadaran, nyeri dada dan nafas pendek. Gejala-gejala tersebut muncul secara tiba-tiba (*sudden onset*) dan berhenti secara tiba-tiba (*abrupt onset*). Takikardi reguler antara lain sinus takikardi, *atrioventricular nodal reentrant tachycardia* (AVNRT), *atrioventricular reentrant tachycardia* (AVRT), *focal atrial tachycardia* (AT) (Gambar 18, 19, 20).<sup>22</sup> Sebaliknya, takikardi iregular terdiri dari atrial fibrilasi, atrial flutter (Gambar 21, 22).<sup>19,22</sup>



**Gambar 18.** *Atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT).* Gelombang P jelas pada segmen ST dengan RP panjang dan interval PR pendek.<sup>22</sup>



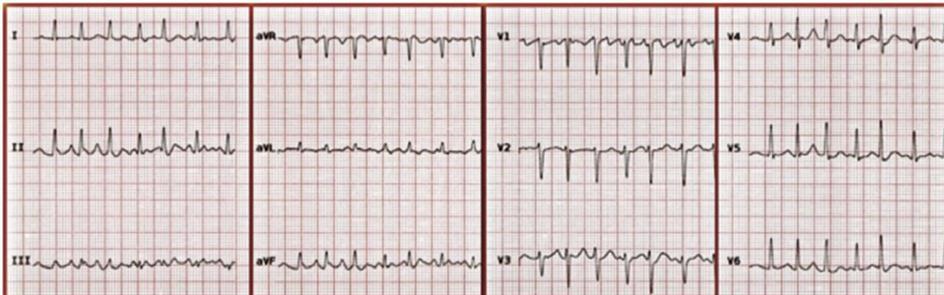
**Gambar 19.** *Orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia (AVRT).* Terdapat *downsloping* depresi segmen ST 2.0 mm atau lebih pada lead inferior (II, aVF) dan prekordial (V2–V6) dan *upsloping* elevasi segmen ST 1.0 mm atau lebih pada aVR.<sup>22</sup>



**Gambar 20.** *Focal atrial tachycardia*. Konduksi AV 1:1 normal, gelombang P terlihat jelas dengan PR interval normal.<sup>22</sup>

Atrial fibrilasi adalah bentuk aritmia yang paling sering terjadi. Pada atrial fibrilasi, impuls listrik tidak dimulai dari nodus SA, melainkan dari bagian lain di atrium atau di dekat vena pulmonalis. Sehingga muncul impuls yang cepat dan tak beraturan. Ketika impuls listrik sampai di nodus AV, nodus AV akan meneruskan impuls tersebut walaupun tidak secepat impuls awalnya sehingga ventrikel juga akan berdenyut cepat namun tidak secepat atrium. Oleh karena itu, atrium dan ventrikel tidak lagi berdenyut bersamaan. Hal ini menyebabkan darah di atrium tidak terpompa menuju ventrikel sebagaimana seharusnya. Resiko terjadinya atrial fibrilasi akan meningkat pada keadaan hipertensi, penyakit jantung koroner, gagal jantung, penyakit jantung rematik, defek struktur jantung (contoh: *Mitral Valve Prolapse*), pericarditis, penyakit jantung kongenital, hipertiroidisme, obesitas, diabetes dan penyakit

paru. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain stroke dan gagal jantung. Pada EKG didapatkan gambaran ireguler, tidak didapatkan gelombang P, kompleks QRS sempit dan kecepatan atrium >300x/menit.<sup>19</sup>



**Gambar 21.** Atrial fibrilasi. Gelombang P tidak terlihat dengan respon ventrikel ireguler.<sup>22</sup>

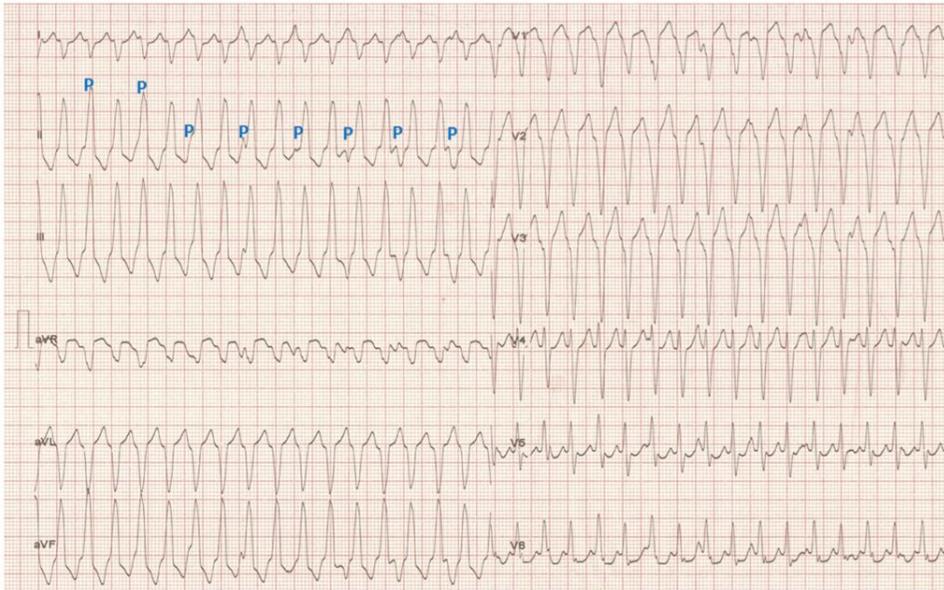
Atrial flutter disebabkan karena adanya perlukaan pada jantung akibat penyakit jantung atau prosedur operasi jantung. Namun dapat pula terjadi pada pasien tanpa gangguan jantung, disebut *Lone Atrial Flutter*. Pada atrial flutter, impuls listrik tidak dimulai dari nodus SA melainkan dari atrium kanan dan melibatkan sirkuit besar yang meliputi daerah dekat katup trikuspid. Hal ini menyebabkan atrium berdenyut cepat dan memacu ventrikel untuk berdenyut cepat pula. Penyakit penyertanya adalah penyakit jantung kongestif, penyakit katup rematik, penyakit jantung kongenital, emfisema paru dan hipertensi.<sup>19</sup>



**Gambar 22.** Atrial flutter. Tampak gelombang flutter “saw-tooth”.<sup>22</sup>

b. Ventrikel takikardia

Ventrikel takikardia adalah ventrikel ekstrasistol yang timbul  $\geq 4x$  berturut-turut. Merupakan salah satu aritmia maligna karena mudah berkembang menjadi ventrikel fibrilasi dan dapat menyebabkan henti jantung. Ventrikel takikardia disebabkan oleh keadaan yang mengganggu sistem konduksi jantung, seperti kekurangan pasokan  $O_2$  akibat gangguan pada pembuluh darah koroner, kardiomiopati, sarcoidosis, gagal jantung dan keracunan digitalis. Diagnosis ditegakkan jika ditemukan denyut jantung 150-210x/menit dan ditemukan gejala berupa sakit kepala, kepala terasa ringan, kehilangan kesadaran dan henti jantung tiba-tiba dan tidak pernah terjadi sebelumnya. Pemeriksaan EKG menunjukkan adanya kompleks QRS lebar yang timbul berturut-turut dan terus menerus dengan kecepatan  $>150x/menit$  (Gambar 23).<sup>19,22</sup>



**Gambar 23.** Ventrikel takikardia. Tampak kompleks QRS lebar yang timbul berturut-turut dan terus menerus dengan kecepatan >150x/menit  
22

c. Ventrikel fibrilasi

Ventrikel fibrilasi merupakan jenis aritmia yang paling berbahaya. Jantung tidak lagi berdenyut melainkan hanya bergetar sehingga jantung tidak dapat memompa darah dengan efektif. Hal ini dapat menyebabkan henti jantung. Gejala yang timbul adalah kesadaran menurun, tidak bernafas atau hanya gasping, henti jantung tiba-tiba (*Sudden Cardiac Arrest*).<sup>19</sup>

d. Ventrikel ekstrasistol

Ventrikel ekstrasistol adalah gangguan irama berupa timbulnya denyut jantung prematur yang berasal dari 1 atau lebih fokus di ventrikel. Merupakan kelainan irama jantung yang paling sering ditemukan. Ventrikel ekstrasistol dapat

disebabkan oleh iskemia miokard, infark miokard akut, gagal jantung, sindrom pemanjangan QT interval (LQTS), prolaps katup mitral, *cerebrovascular accident*, keracunan digitalis, hipokalemia, miokarditis dan kardiomiopati. Namun dapat juga timbul pada jantung yang normal. Gambaran EKG menunjukkan kompleks QRS lebar dan *bizarre* serta tidak didahului oleh gelombang P.<sup>19</sup>

### 3.1.3 Aritmia pada COVID-19

Aritmia merupakan manifestasi jantung yang paling sering ditemui pada pasien infeksi COVID-19. Gejala bervariasi dari palpitasi hingga aritmia maligna.<sup>4</sup> Gangguan sistem konduksi jantung pada nodus sinoatrium (SA) dan nodus atrioventrikular (AV) salah satunya dipengaruhi oleh infeksi, yaitu miokarditis virus. Miokarditis terdiri dari 3 fase, yaitu fase 1, infeksi virus, masuknya virus dan proliferasi miokardium yang menyebabkan fase 2 (fase autoimun) dengan aktivasi sel T, produksi sitokin dan pembentukan antibodi, *cross-reacting* yang menyebabkan fase 3, remodeling jantung dan dilatasi jantung progresif. Selain itu, patofisiologi dari aritmia pada pasien COVID-19 adalah efek samping obat, hipoksia dan penyakit paru, inflamasi sistemik, ketidakseimbangan otonom (overaktivitas sistem saraf simpatik, kerusakan saraf vagal diinduksi oleh virus), abnormalitas elektrolit, aktivasi dari protein kinase C, oksidasi dari aktivitas  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) langsung dan komorbid kardiovaskular (Gambar 16).<sup>2,23,25</sup> Sumbu angiotensin II dan reseptor angiotensin II tipe 1 (AngII-AT1R) yang diregulasi mengaktifkan protein kinase-C yang mengganggu inisiasi dan menginduksi potensial aksi yang menyebabkan aritmia. Mekanisme lain adalah Ang II

mengaktifkan *NADPH oxidase* melalui fosforilasi dan translokasi *p47phox*. *NADPH oxidase* yang diaktifkan meningkatkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang mengoksidasi CaMKII menjadi ox-CaMKII. Ox-CaMKII memfosforilasi reseptor *ryanodine 2* (RyR2) yang menyebabkan peningkatan kebocoran  $\text{Ca}^{2+}$  sarkoplasma yang memicu penundaan setelah depolarisasi dan menginduksi aritmia atrium dan ventrikel. Inflamasi sistemik pada COVID-19 juga dapat mengganggu dan memodifikasi saluran ion jantung yang mengakibatkan aritmia.<sup>24</sup>

SARS-CoV-2 menginduksi kerusakan kardiomyosit secara langsung. SARS-CoV-2 virus masuk ke dalam sel setelah berikatan dengan reseptor permukaan ACE2 pada membran sel, yang difasilitasi oleh *membrane binding proteases of transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) melalui pembelahan protein S virus. Setelah di dalam sel, virus bereplikasi menggunakan jalur NF- $\kappa$ B, apabila teraktivasi dapat memengaruhi ekspresi mRNA pada subunit *pore-forming* dari *fast transient outward potassium current* (Ito,f), yang mencetuskan aritmia melalui potensial aksi.<sup>3</sup>

SARS-CoV-2 menginduksi kematian sel. Setelah infeksi di sel epitel saluran empedu manusia, ekspresi gen yang berhubungan dengan regulasi kematian sel yaitu CD40, *caspase recruitment domain family member 8* (CARD8) dan *serine/ threonine kinase 4* (STK4) secara signifikan ditingkatkan untuk menginduksi kematian sel. Mekanismenya dicurigai pada tingkat kardiomyosit. Bentuk miokardium ireguler, sitoplasma menggelap, fibrosis minimal dan hipertrofi ringan pada miokardium. Akhirnya, kerusakan miokardium

menunjukkan adanya miokarditis yang sedang berlangsung dan menginduksi aritmia melalui induksi abnormalitas listrik.<sup>3</sup>

Hipoksemia akibat disfungsi pernafasan, menyebabkan lingkungan hipoksia relatif pada miokardium. Hipoksia menyebabkan kematian sel kardiomyosit dan mempengaruhi fungsi saluran ion, yang menyebabkan gangguan pada pemanjangan potensial aksi dan/ atau repolarisasi yang mencetuskan aritmia. Hipoksia menurunkan ekspresi dari *human ether-a-go-go-related gene* (hERG), *encoding pore-forming subunit of fast-activated delayed rectified potassium channel* ( $I_{Kr}$ ), dengan mensekresikan caloporsin, yang menurunkan  $I_{Kr}$ . Arus natrium akhir ( $I_{NaL}$ ) ditingkatkan pada saat hipoksia. Repolarisasi ventrikel diperpanjang menyebabkan aritmia reentri. Sebaliknya, pemendekan waktu repolarisasi akibat saluran *small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$*  (SK) mencetuskan aritmia, terutama ketika diikuti dengan pemendekan periode refrakter. Hal ini diharapkan untuk mengurangi eksitasi panjang gelombang jantung akibat aktivitas reentri.<sup>3</sup>

Sitokin pro inflamasi meningkat pada pasien infeksi COVID-19. Sitokin yang dimaksud adalah IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, CCL3 dan TNF- $\alpha$ . Pelepasan IL-6 akut secara signifikan meningkatkan densitas arus  $Ca^{2+}$  *L-type* ( $I_{CaL}$ ) dan meningkatkan amplitude/ durasi transien kalsium pada kardiomyosit ventrikel. Paparan jangka panjang IL-6 secara signifikan menurunkan ekspresi kadar gen  *$Ca^{2+}$ -ATPase* (SERCA2) pada miosit ventrikel tikus neonatus, yang mempengaruhi kadar  $Ca^{2+}$  intraseluler. IL-6 dapat memengaruhi potensial aksi jantung melalui menurunkan protein penghubung miosit atrium yang menyebabkan remodeling elektrik

atrium. Peningkatan IL-6 pada pasien COVID-19 mempengaruhi potensial aksi dan konduksi listrik menyebabkan aritmia. IL-1 $\beta$  memperluas gangguan potensial aksi dengan menurunkan arus  $I_{to}$ , meningkatkan oksidasi/ fosforilasi CaMKII dan frekuensi percikan  $Ca^{2+}$ , mencetuskan aritmia. IL-2 meningkatkan kepadatan  $I_{Na}$  puncak dengan meningkatkan tingkat transkripsi SCN3B, mengkodekan saluran natrium, yang menyebabkan penurunan kecepatan gerak naik maksimum potensial aksi dan pada akhirnya menyebabkan aritmia. TNF- $\alpha$  secara signifikan menurunkan kepadatan  $I_{Kr}$  di miosit ventrikel dengan mengubah spesies oksigen reaktif, sehingga memperpanjang gangguan potensial aksi. TNF- $\alpha$  juga mengurangi  $I_{CaL}$ , transien kalsium intraseluler. TNF- $\alpha$  dapat menurunkan ekspresi SERCA2 dengan menginduksi kadar DNA metiltransferase.<sup>3</sup>

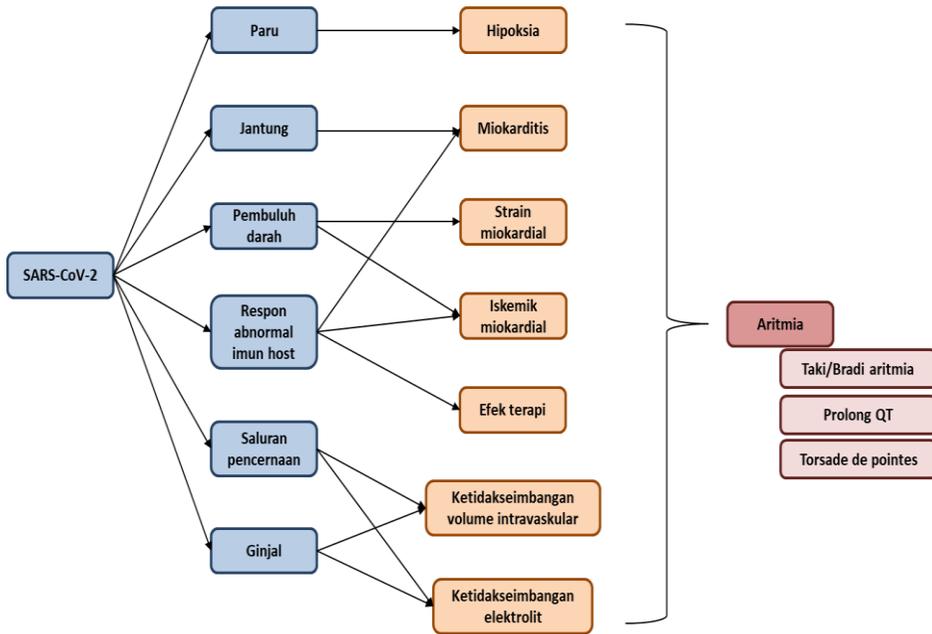
Pasien COVID-19 seringkali mengalami demam. Pasien dengan gangguan jantung sebelumnya, demam dapat mencetuskan ventrikel fibrilasi. Hal ini berhubungan dengan mutasi saluran ion, yaitu SCN5A pada sindrom Brugada. Selain itu, arus natrium abnormal berperan penting. Demam mencetuskan takiaritmia pada orang tanpa gangguan jantung sebelumnya, yang mengganggu penghambatan saluran natrium dalam hal efek antiaritmia.<sup>3</sup>

Aktivitas ACE2 dihambat sehingga menyebabkan kerusakan miokardium. ACE2 dapat diinternalisasi dan dilepaskan dari permukaan membran yang menurunkan fungsi ACE2 ketika SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE2 untuk masuk ke dalam sel. Konversi dari angiotensin II (Ang II) menjadi Ang (1-7) berkurang, yang menurunkan efek protektif kardiovaskular dari Ang (1-7) melalui reseptor Mas. Ang II menginduksi depolarisasi membran dan aktivasi

dari  $I_{CaL}$ . Akumulasi Ang II menyebabkan fibrosis miokardium dan remodeling jantung yang mencetuskan aritmia.<sup>3</sup>

Pada pasien dengan gangguan koagulasi dan fibrinolitik, didapatkan adanya hiperkoagulabilitas dari darah dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Efek hiperkoagulasi miokardium, yaitu sindrom koroner akut, yang menyebabkan iskemia dan hipoksia, kemudian terjadi abnormalitas elektrofisiologi jantung. Terdapat perubahan pada arus  $I_K$ , pertukaran  $Na^+ - Ca^{2+}$ , dan fosforilasi protein pada retikulum sarkoplasmik. Selanjutnya, depolarisasi awal dan akhir, menginduksi denyut ektopik dan perubahan keterlambatan potensial aksi yang mencetuskan aritmia reentri yaitu aritmia ventrikel maligna. Sebagai tambahan, iskemia atrium kiri menyebabkan *ATP-sensitive potassium current* ( $I_{KATP}$ ) *conductor-dependent* memperpendek keterlambatan potensial aksi, serta pelepasan fokus dan lengkung reentri spontan. Iskemia/ infark atrium kronik mencetuskan atrial fibrilasi melalui ektopi dan reentry berkelanjutan.<sup>3</sup>

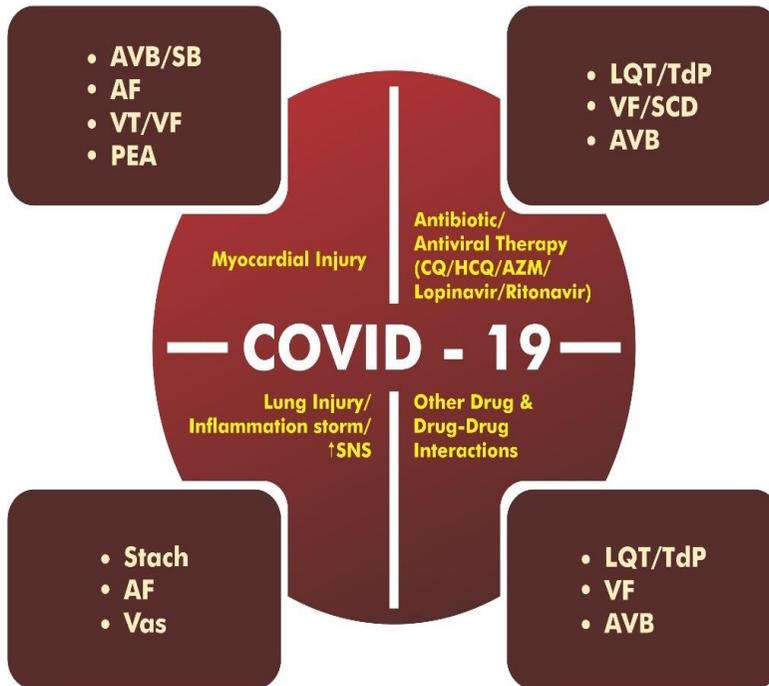
Pemahaman mengenai komplikasi aritmia pada COVID-19 masih terus berkembang. Beberapa kasus komplikasi aritmia telah dilaporkan dan jumlahnya masih terus bertambah. Berikut dilaporkan beberapa kasus aritmia jantung yang dilaporkan pada pasien infeksi COVID-19, yaitu sinus takikardi, sinus bradikardi, gangguan konduksi (blok atrioventrikular, blok *bundle branch*), kompleks prematur atrium, atrial fibrilasi, takikardi supraventrikular, kompleks prematur ventrikel, *non-sustained* ventrikel takikardia, polimorfik ventrikel takikardia (*Torsade de pointes*), *sustained* ventrikel takikardia, ventrikel fibrilasi dan *pulseless electrical activity* (Gambar 25, Gambar 26).<sup>2,26</sup>



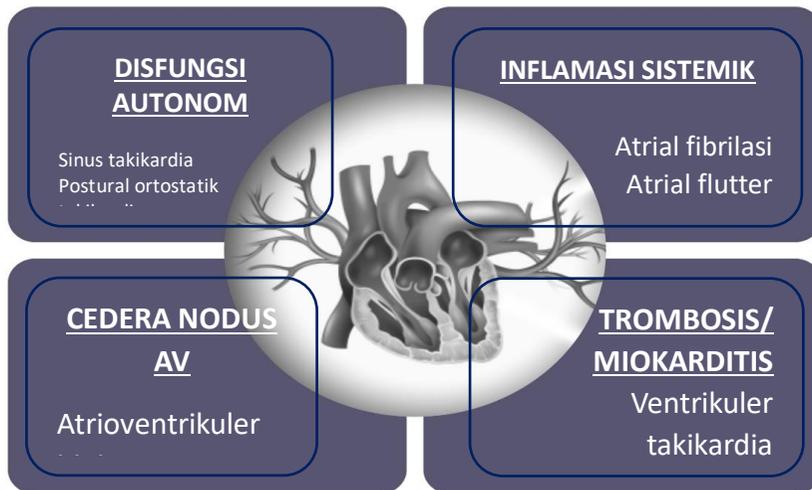
**Gambar 24.** Mekanisme potensial aritmia dan COVID-19. Risiko aritmia dimediasi oleh hipoksia, miokarditis, strain miokardium, iskemia miokardium, efek obat, ketidakseimbangan volume intravaskular, dan ketidakseimbangan elektrolit. ACE2: *angiotensin-converting enzyme 2*; ARDS: *acute respiratory distress syndrome*; CYP450: *cytochrome P450*; DIC: *disseminated intravascular coagulation*; GI: *gastrointestinal*; IL: *interleukin*; mRNA: *messenger RNA*.<sup>25</sup>

Dilaporkan di antara 138 pasien yang dirawat dengan pneumonia COVID-19 di Wuhan, aritmia dilaporkan pada 17% pasien di mana 44% pasien dirawat di unit perawatan intensif. Studi kohort dari 393 pasien dengan COVID-19 pasien di New York, aritmia atrium lebih tinggi pada pasien yang membutuhkan ventilasi mekanis (17.7%) vs 1.9% pada kelompok ventilasi non-invasif. Demikian pula, dalam analisis terhadap 115 pasien (69 dirawat di ICU medis dan 46 bangsal umum), atrial takiaritmia onset baru, yaitu atrial fibrilasi, atrial flutter, dan takikardia atrium tampak pada 19 pasien (16.5%), semuanya

dirawat di ICU (27.5% dari pasien ICU). Namun, tidak didapatkan aritmia atrium pada ruang perawatan umum.<sup>23</sup>



**Gambar 25.** Skema menggambarkan berbagai aritmia yang ditemui pada pasien dengan infeksi COVID-19 sebagai konsekuensi dari infeksi virus yang mempengaruhi jantung dan paru-paru dan/atau menghasilkan inflamasi sistemik, proaritmik dari terapi COVID dan interaksi obat yang mungkin terjadi. AF: *atrial fibrillation*; AVB: *atrioventricular block*; LQT: *long QT interval*; PEA: *pulseless electrical activity*; SB: *sinus bradycardia*; SCD: *sudden cardiac death*; SNS: *sympathetic nervous system*; STach: *sinus tachycardia*; TdP: *torsade des pointes*; VAs: *ventricular arrhythmias*; VF: *ventricular fibrillation*; VT: *ventricular tachycardia*.<sup>2</sup>



**Gambar 26.** Aritmia jantung selama dan setelah infeksi COVID-19 pada berbagai kondisi seperti disfungsi autonom, inflamasi sistemik, cedera nodus AV, dan trombosis/miokarditis.<sup>26</sup>

### 1. Bradikardi dan gangguan konduksi

Menurut serial kasus retrospektif dari 4 pasien, bradikardia transien berlangsung selama 1-14 hari pada pasien COVID-19, sehingga membutuhkan pemantauan ketat. Penyebabnya yang paling umum adalah hipoksia berat, cedera inflamasi pada nodus sinus oleh sirkulasi sitokin dan respon yang berlebihan terhadap obat. Bradikardia merupakan penanda permulaan *cytokine storm* yang serius.<sup>2</sup>

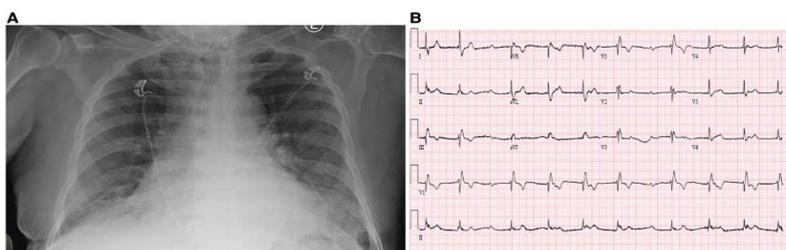
Menurut penelitian kohort retrospektif dari 756 pasien COVID-19, regresi logistik multivariabel menunjukkan bahwa, di antara kelainan EKG lainnya, adanya satu atau lebih *atrial premature contraction* (APC) (OR =2.57, p =0.01), *right bundle branch block*

(RBBB) atau blok intraventrikular (OR =2.61, p =0.002), meningkatkan kemungkinan kematian. Penelitian lain yang menganalisis EKG dari 75 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa interval PR yang tidak normal (pemanjangan paradoksikal atau kurangnya pemendekan) dengan peningkatan detak jantung berhubungan dengan peningkatan risiko kematian (29.7% vs 7.9%, p =0.019) dan kebutuhan untuk intubasi endotrakeal (43.2% vs 21.1%, p =0.05) dibandingkan dengan pasien dengan pemendekan interval PR.<sup>2</sup>

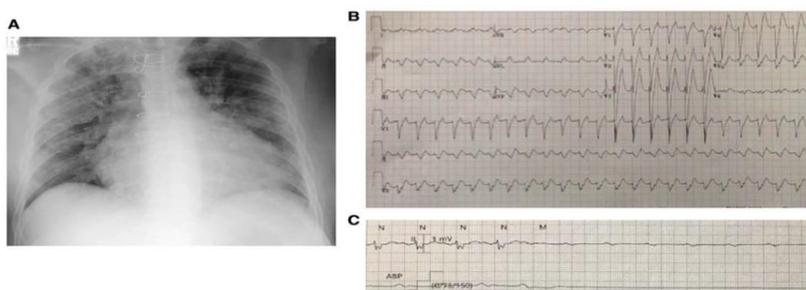
Dalam sebuah penelitian, bradikardia dan AV blok *high degree* intermiten didapatkan pada pasien dengan infeksi COVID-19 dengan ekokardiografi dan biomarker jantung normal. Lainnya, melaporkan disfungsi nodus sinus dalam dua kasus COVID-19. Mereka melaporkan bahwa pasien mengalami sinus bradikardia diikuti oleh episode irama idioventrikular yang dipercepat. Pasien tetap dalam sinus bradikardia selama 2 minggu setelah munculnya disfungsi nodus sinus.<sup>23</sup>

Kejadian blok atrioventrikular/ ventrikular pada pasien dengan infeksi COVID-19 yaitu sebesar 7.5% sedangkan sinus bradikardi (8%), aritmia atrium (7%) dan aritmia ventrikel (4%). Blok jantung komplit dan disfungsi ventrikel kiri berat terjadi pada anak dengan infeksi COVID-19. Pada kasus lainnya di Iran, dilaporkan bahwa blok jantung komplit transien didapatkan pada wanita 21 tahun dengan infeksi

COVID-19 dan EKG menunjukkan keterlambatan konduksi intraventrikel dan kompleks ventrikel prematur multipel.<sup>3</sup> Pada sebuah kasus COVID-19 didapatkan gambaran blok atrioventrikular pada seorang pria dengan EKG menunjukkan disosiasi atrioventrikel, blok *high-degree* (Gambar 19).<sup>27</sup> Pada kasus lain didapatkan syok kardiogenik dan COVID-19 dengan *pulseless electrical activity* (PEA) pada pria berusia 70 tahun (Gambar 28).<sup>27</sup>



**Gambar 27.** Blok atrioventrikular pada pria, 76 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks menunjukkan pneumonia multifokal dan kardiomegali; (B) EKG menunjukkan disosiasi atrioventrikel, blok *high-degree*.<sup>27</sup>



**Gambar 28.** Syok kardiogenik dan *pulseless electrical activity* (PEA) pada pria, 70 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks portabel yang menunjukkan opasitas bilateral yang tidak merata; (B) EKG saat presentasi menunjukkan sinus takikardia dengan *left bundle branch block*; (C) strip telemetri yang menunjukkan blok jantung mendadak tanpa escape rhythm.<sup>27</sup>

## 2. Sinus takikardia

Sinus takikardia, merupakan supraventrikuler takikardia yang dilaporkan merupakan gangguan ritme yang umum pada pasien dengan infeksi COVID-19. Insidennya adalah sekitar 72%.<sup>3</sup> Hal ini disebabkan karena demam, hipoksemia/ insufisiensi pernafasan, gangguan hemodinamik, cemas/ takut, nyeri, dan beberapa gejala fisik dan emosional lainnya.<sup>2,28</sup>

## 3. Sindrom takikardi ortostatik postural

Sindrom takikardi ortostatik postural disebabkan oleh disfungsi otonom; mekanisme yang mendasari berhubungan dengan neuropati perifer, peningkatan serum norepinefrin, disfungsi baroreseptor, atau hipovolemia. Sindrom ini telah dilaporkan berkembang setelah stres akut termasuk penyakit virus dan muncul pada beberapa pasien yang pulih dari COVID-19. Selain itu, disautonomia termasuk takikardi postural telah dilaporkan pada pasien COVID-19. Gejalanya adalah palpitasi, pusing, lemah, takikardi saat istirahat dan memburuk dengan aktivitas.<sup>26</sup>

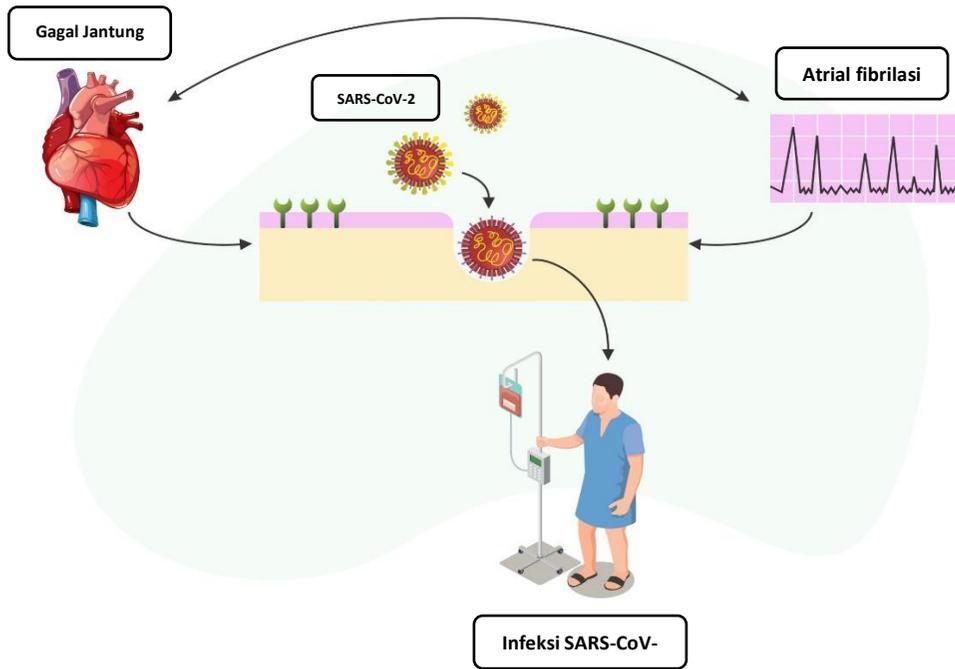
## 4. Atrial fibrilasi

Atrial fibrilasi adalah aritmia jantung yang paling umum didapati pada pasien dengan infeksi COVID-19. Mekanisme penyebabnya kemungkinan adalah infeksi sistemik, cedera kardiomyosit virus langsung yang menyebabkan perimiokarditis, hipoksemia, dan

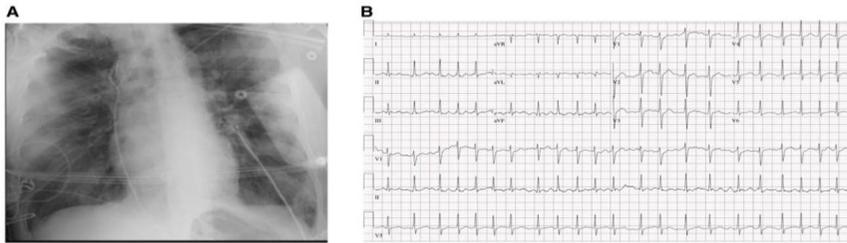
kerentanan populasi karena usia lanjut dan komorbiditasnya, dan aktivitas berlebihan dari sistem saraf simpatis. Laporan lainnya menyebutkan bahwa atrial fibrilasi onset baru dan flutter pada pasien COVID-19 menunjukkan aritmogenisitas atrium dari infeksi COVID-19.<sup>2,23</sup>

Hubungan antara infeksi COVID-19 dengan penyakit kardiovaskular melibatkan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). SARS-CoV-2 masuk kedalam sel manusia melalui ikatan langsung dengan ACE2 pada permukaan sel. Pada manusia, ACE2 yang bersirkulasi ditemukan pada manusia dengan faktor risiko kardiovaskular. Aktivitas serum ACE2 meningkat pada pasien dengan gagal jantung dan berhubungan dengan keparahan penyakit. Sebelumnya disebutkan bahwa kadar aktivitas plasma ACE2 ditingkatkan pada atrial fibrilasi dan merupakan penanda keparahan pada atrial fibrilasi. Peningkatan kadar plasma ACE2 berhubungan dengan usia tua, pria, hipertensi, penyakit vaskular, peningkatan massa ventrikel kiri, gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri dan penyakit atrium.<sup>29</sup> Protein virus SARS-CoV-2, ORF3 dan ORF8, mengaktifkan inflamasi NLRP3 yang masuk mencetuskan atrial fibrilasi.<sup>24</sup> Peningkatan ekspresi ACE2 pada seseorang dengan atrial fibrilasi, gagal jantung, atau keduanya dapat meningkatkan kerentanan infeksi SARS-CoV-2 (Gambar 21).<sup>29</sup> Contoh kasus atrial

fibrilasi denyut cepat pada seorang pria usia 56 tahun dengan COVID-19 (Gambar 29).<sup>27</sup>



**Gambar 29** Mekanisme terjadinya atrial fibrilasi pada pasien infeksi COVID-19. Peningkatan ekspresi ACE2 pada seseorang dengan atrial fibrilasi, gagal jantung, atau keduanya dapat meningkatkan kerentanan infeksi SARS-CoV-2.<sup>29</sup>



**Gambar 30.** Atrial fibrilasi pada pria, 56 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks menunjukkan opasitas lobus bawah bilateral; (B) EKG menunjukkan atrial fibrilasi dengan denyut ventrikel cepat.<sup>27</sup>

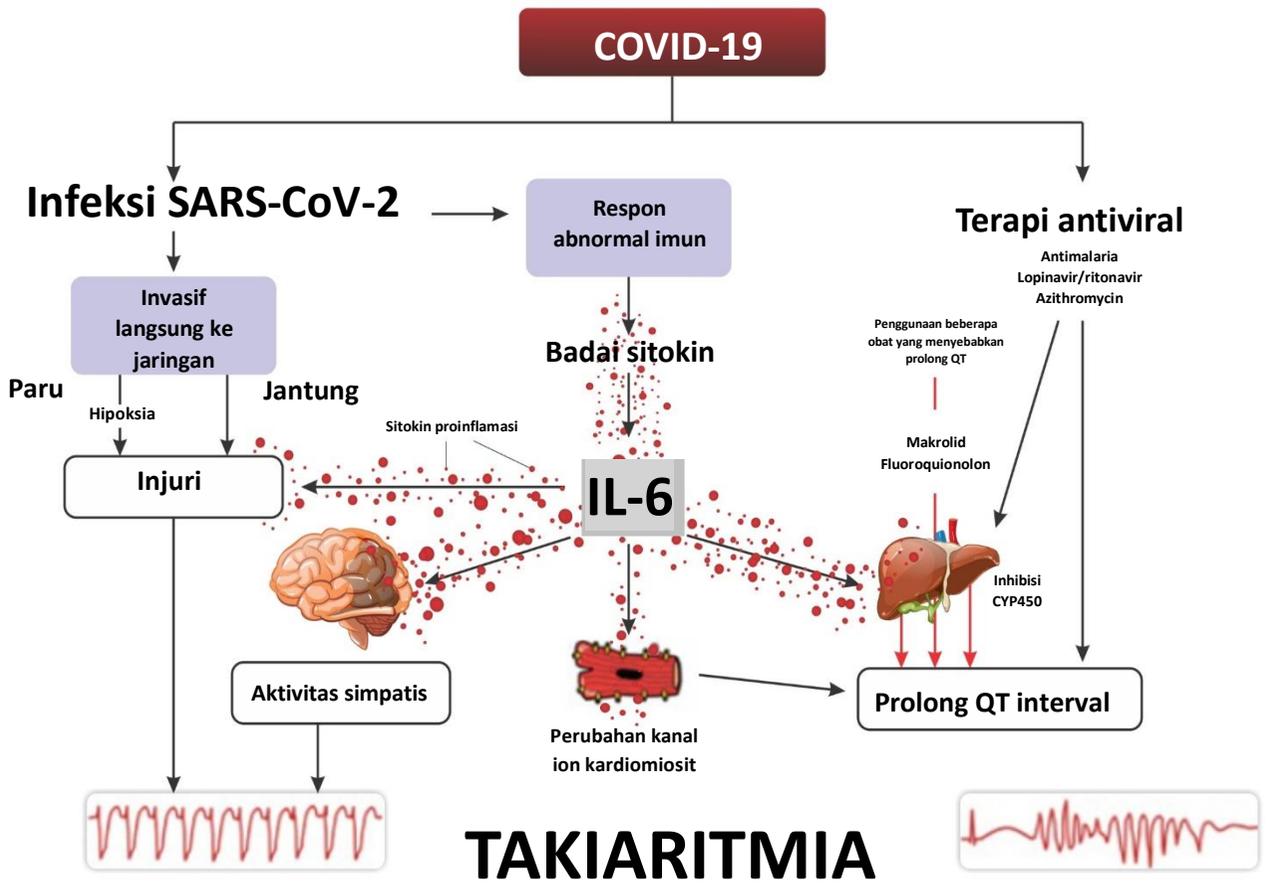
## 5. Aritmia Ventrikuler

Pada cedera miokardium akut dan miokarditis akut, pasien dengan infeksi COVID-19, dapat terjadi aritmia ventrikel yang bervariasi dan serius. Pencetus lainnya adalah insufisiensi pernafasan berat dan inflamasi sistemik karena infeksi COVID-19, serta efek proaritmia dari terapi COVID-19 dan interaksi dengan obat lainnya. Selain itu adanya ketidakseimbangan otonom, hipoksemia, gangguan elektrolit memperberat aritmogenisitas (Gambar 30).<sup>30</sup> Aritmia ventrikuler yang ditemui adalah *premature ventricular complexes* (PVC), *non-sustained VT* (NSVT) dan *sustained VT/VF*. Perlu diperhatikan untuk terjadinya VT polimorfik dalam bentuk *torsade de pointes* (TdP) pada saat QT *prolongation*, baik itu sudah ada sebelumnya atau dikarenakan kombinasi terapi yang mencetuskan proaritmia.<sup>2</sup>

Cedera miokardium akut pada  $\pm 15-30\%$  pasien COVID-19 menjadi faktor pemicu untuk berbagai

aritmia ventrikuler. Di antara 187 pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi, aritmia ventrikuler maligna (VT / VF) terjadi pada 11 (5.9%) pasien; selama rawat inap, pasien dengan peningkatan kadar cTn mengalami aritmia maligna yang lebih sering (17.3% vs 1.5%). Sebuah penelitian kohort retrospektif baru-baru ini terhadap 1284 pasien dengan COVID-19 berat menunjukkan bahwa di antara 1159 pasien dengan tingkat cTn yang diukur saat masuk, 170 (14.7%) menunjukkan cedera jantung, aritmia terjadi pada 44 dari 170 (25.9%) pasien, termasuk 6 pasien dengan VT atau VF, semuanya meninggal. Angka kejadian henti jantung dari 700 pasien yang dirawat dengan infeksi COVID-19 adalah 9 (1.3%) pada pasien yang dirawat di ICU.<sup>2</sup>

Pasien COVID-19 yang sakit kritis seringkali memiliki penyakit penyerta yang dapat meningkatkan risiko aritmia ventrikuler maligna. Hal ini termasuk kelainan elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia), demam, keadaan inflamasi dan yang paling penting, farmakoterapi COVID-19 yang berpotensi proaritmia karena memperpanjang interval QT sehingga memicu TdP dan henti jantung mendadak. Cedera miokard akut yang disebabkan oleh virus juga dapat memperpanjang interval QT secara independen.<sup>2</sup> Gambar di bawah menunjukkan kasus TdP pada pasien COVID-19 (Gambar 31, 32)<sup>27,31</sup>



**Gambar 31.** Mekanisme yang mendasari risiko aritmia ventrikel pada pasien dengan infeksi COVID-19. Kerusakan jantung akut dan terapi antivirus dianggap sebagai pencetus utama peningkatan risiko aritmia pada pasien dengan COVID-19. Cedera miokardium akibat invasi virus langsung ke jantung, serta konsekuensi tidak langsung dari keterlibatan paru yang berat (kerusakan kardiomiosit yang dimediasi hipoksia). Kombinasi farmakologi, termasuk beberapa obat di luar label yang digunakan untuk melawan invasi/ replikasi virus seperti antimalaria (klorokuin/ hidrosiklorokuin), protease inhibitor (lopinavir/ ritonavir), dan makrolid (azitromisin) dapat memperpanjang interval QT yang dikoreksi (QTc) dan meningkatkan risiko *Torsades de Pointes*. Respon

imun-inflamasi sistemik abnormal yang ditimbulkan oleh virus (*cytokine storm*) lebih jauh dapat meningkatkan kecenderungan kejadian aritmia, termasuk aritmia ventrikuler maligna. Selain berpartisipasi dalam cedera miokardium, sitokin inflamasi, terutama IL-6 (*interleukin 6*), meningkatkan perpanjangan QTc baik secara langsung dengan memodulasi saluran ion kardiomyosit dan secara tidak langsung dengan meningkatkan ketersediaan kombinasi obat pemanjangan QT (melalui penghambatan CYP450 [sitokrom P450]-3A4). Selain itu, sebagai akibat dari stimulasi langsung sistem saraf otonom, sitokin inflamasi dapat menyebabkan hiperaktivasi sistem simpatis jantung, yang meningkatkan ketidakstabilan listrik jantung. SARS-COV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*.<sup>30</sup>

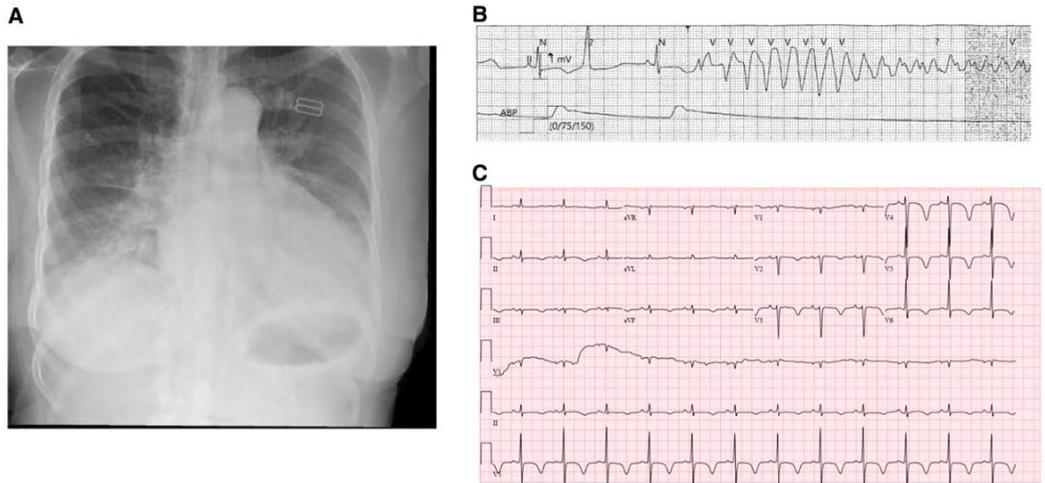
Pada penelitian didapatkan dari 187 pasien rawat inap, 13 pasien (7%) mengalami takiaritmia ventrikel saat dirawat di rumah sakit. Aritmia maligna, yaitu ventrikel takikardia/ fibrilasi, umumnya didapatkan pada pasien dengan kadar troponin T tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar troponin T normal (6 pasien [11.5%] vs 7 pasien [5.2%]).<sup>23</sup>

Sebuah penelitian di Italia membandingkan semua henti jantung di luar rumah sakit dalam 2 bulan setelah kasus COVID-19. Insiden kumulatif COVID-19 dari 21 Februari hingga 20 April 2020 adalah 956 COVID-19 / 100.000 jiwa dan insiden kumulatif henti jantung di luar rumah sakit adalah 21 kasus / 100.000 jiwa, dengan peningkatan 52% dibandingkan dengan 2019 (490 henti jantung di luar rumah sakit pada 2020 vs 321 pada 2019) ( $p < 0.001$ ). Penelitian yang dilakukan di Perancis membandingkan 521 henti jantung di luar rumah sakit dari periode pandemi dengan rata-rata dari total 3052 selama 6 minggu

dalam periode non-pandemi menunjukkan bahwa insiden henti jantung di luar rumah sakit mingguan maksimum meningkat dari 13.42 menjadi 26.64 per juta penduduk ( $p < 0.0001$ ). Tingkat henti jantung di luar rumah sakit lebih tinggi (90.2% vs 76.8%;  $p < 0.0001$ ), lebih sedikit resusitasi kardiopulmoner oleh pengamat (47.8% vs 63.9%;  $p < 0.0001$ ) dan *shockable rhythm* (9.2% vs 19.1%;  $p < 0.0001$ ) dan penundaan intervensi yang lebih lama (median 10.4 menit vs 9.4 menit;  $p < 0.0001$ ). Proporsi pasien henti jantung di luar rumah sakit yang diterima hidup menurun dari 22.8% menjadi 12.8% ( $p < 0.0001$ ) pada periode pandemik. Setelah penyesuaian perancu, periode pandemi tetap secara signifikan berhubungan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah di rumah sakit (OR 0.36;  $p < 0.0001$ ). Infeksi COVID-19 menyumbang sekitar sepertiga dari peningkatan kejadian henti jantung di luar rumah sakit selama pandemi.<sup>2</sup>



**Gambar 32.** Data telemetri menunjukkan onset dan resolusi dari *torsade de pointes* pada pria, 73 tahun, dengan infeksi COVID-19 berat disertai gagal ginjal akut. Durasi dari EKG strip tunggal adalah 15 detik.<sup>31</sup>



**Gambar 33.** Ventrikel takikardia polimorfik pada wanita, 64 tahun, positif COVID-19. (A) Rontgen toraks menunjukkan opasitas bilateral; (B) strip telemetri menunjukkan *torsades de pointes*; (C) EKG didapatkan inversi gelombang T dan pemanjangan QT.<sup>27</sup>

#### 6. Pemanjangan interval QT akibat obat dan *torsade de pointes* (TdP)

Selain itu, didapatkan pula laporan tentang aritmia ventrikel dan *torsade de pointes* karena obat yang memperpanjang interval QT terutama azitromisin dan hidroksiklorokuin.<sup>23</sup> Secara umum, hidroksiklorokuin dan azitromisin mencetuskan pro aritmia melalui blok  $I_{Kr}$ , terutama pada kasus TdP.<sup>32</sup> Beberapa agen yang digunakan untuk mengobati infeksi COVID-19 dapat memperpanjang interval QT dan menyebabkan VT polimorfik dalam bentuk TdP adalah (Tabel 5)<sup>2</sup>:

**Tabel 5.** Obat yang memperpanjang QT pada infeksi COVID-19.<sup>2</sup>

Antibiotik	Klorokuin/hidroksiklorokuin Macrolide (azitromisin) Kuinolon
Antivirus	Lopinavir/ritonavir Favipiravir Tolicizumab Fingolimod
Anestesi	Propofol
Antiemetik	Domperidone
Antiaritmia	Antiaritmia kelas IA dan III
Antipsikotik	Haloperidol

*Long QT syndrome* (LQTS) merupakan pemanjangan repolarisasi ventrikel abnormal yang meningkatkan risiko aritmia maligna, yaitu *torsade de pointes* dan ventrikel fibrilasi, yang dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu, pada semua pasien COVID-19 yang menggunakan obat yang dapat memperpanjang interval QT harus diperiksa QT awal. Interval QT yang berisiko rendah untuk terjadinya pemanjangan QT dan ventrikel takikardia polimorfik adalah <470 ms pada pria dan <480 ms pada wanita.<sup>33</sup>

Skor risiko pemanjangan interval QT terkait penggunaan obat yang dapat digunakan untuk menilai risiko pada pasien untuk memonitor morbiditas dan mortalitas yang disebabkan karena obat (Tabel 5).<sup>33</sup>

**Tabel 6.** Faktor risiko pemanjangan QT akibat obat.<sup>33</sup>

<b>Faktor risiko</b>	<b>Poin</b>
Usia $\geq$ 68 tahun	1
Wanita	1
Diuretik <i>loop</i>	1
Serum K <sup>+</sup> $\leq$ 3.5 mEq/l	2
QT saat masuk $\geq$ 450 ms	2
Akut iskemi miokardium	2
$\geq$ 2 obat pemanjangan QT	3
Sepsis	3
Gagal jantung	3
Satu obat pemanjangan QT	3
Risiko rendah: $\leq$ 6; risiko sedang: 7-10; risiko tinggi $\geq$ 11	

a. Klorokuin/ hidrosiklorokuin

Klorokuin dan hidrosiklorokuin digunakan untuk pengobatan dan profilaksis malaria, amebiasis di luar saluran pencernaan, reumatoid arthritis dan lupus eritematosus sistemik. Agen ini juga ditemukan memiliki efek antivirus sehingga digunakan untuk pengobatan infeksi COVID-19. Efek sampingnya adalah proaritmia dengan memperpanjang interval QT dan berpotensi memulai aritmia ventrikuler maligna termasuk TdP; mereka juga dapat menyebabkan pelebaran QRS. Klorokuin berinteraksi dengan beberapa saluran ion jantung termasuk saluran kalium yang berhubungan dengan *human ether-a-go-go gene* (hERG); penurunan arus kalium pada saluran hERG adalah penyebab utama sindrom pemanjangan

QT yang diinduksi obat. Data eksperimental terbaru menunjukkan bahwa hidroklorokuin secara nyata meningkatkan dispersi potensial aksi dan menghasilkan repolarisasi alternans dan mencetuskan VT polimorfik.<sup>2</sup> Pasien dengan insufisiensi ginjal (50% CrCl <10 ml/menit) perlu diturunkan dosisnya.<sup>4</sup>

Efek pemanjangan QT dari klorokuin bergantung pada dosis. Di antara 81 pasien infeksi COVID-19, 41 (50.6%) dialokasikan untuk kelompok dosis tinggi (600 mg klorokuin BID selama 10 hari) dan 40 (49.4%) untuk kelompok dosis rendah (450 mg BID pada hari 1 dan QD selama 4 hari). Angka kematian sampai hari ke-13 adalah 39% pada kelompok dosis tinggi (16 dari 41) dan 15% pada kelompok dosis rendah (6 dari 40). Kelompok dosis tinggi menunjukkan lebih banyak contoh interval QTc >500 ms (18.9%) dibandingkan dengan kelompok dosis rendah (11.1%). Swab nasofaring hari ke-4 negatif hanya pada 6 dari 27 pasien (22.2%). Oleh karena itu disarankan dosis klorokuin yang lebih tinggi tidak direkomendasikan untuk pasien yang sakit kritis dengan COVID-19 karena potensi bahaya keamanannya, terutama bila digunakan bersamaan dengan azitromisin dan oseltamivir.<sup>2</sup>

Sebuah analisis disproporsionalitas dari efek samping kardiovaskular dari hidrosiklorokuin menggunakan database FDA (FAERS) >11.901.836

dataset dan 10.668.655 catatan pasien menunjukkan bahwa hidrosiklorokuin dikaitkan dengan rasio pelaporan yang lebih tinggi TdP (ROR: 3.05; 95% CI: 2.30 - 4.10), blok atrioventrikuler lengkap (AV) (ROR: 2.30; 95% CI: 1.55 - 3.41) dan pemanjangan QT (ROR: 2.09; 95% CI: 1.74 - 2.52). Pemanjangan interval QT dan TdP lebih sering dengan dosis tinggi untuk waktu yang relatif singkat. Aritmia ventrikel terjadi pada 2 COVID-19 pasien dari 28 kelompok yang diobati dengan klorokuin dosis tinggi. Oleh karena itu diperlukan pemantauan EKG harian untuk mencegah kemungkinan efek samping aritmia.<sup>2</sup>

b. Makrolid

Menurut FDA, azitromisin, makrolid lainnya, dan fluorokuinolon dapat menyebabkan aritmia maligna sebagai konsekuensi potensial dari pemanjangan interval QT.<sup>2</sup> FDA merevisi label produk azitromisin yang tidak disarankan penggunaannya pada pasien dengan faktor risiko seperti perpanjangan interval QT, hipokalemia, hipomagnesemia, bradikardi atau penggunaan agen antiaritmia yang dapat menyebabkan pemanjangan QT, yaitu agen kelas IA (misalnya, kuinidin dan prokainamid) dan kelas III (misalnya, dofetilide, amiodarone dan sotalol).<sup>2</sup>

Azitromisin dapat menyebabkan perpanjangan interval QT, tetapi tidak melalui blokade saluran

hERG yang kuat, melainkan bila digunakan secara kronis melalui peningkatan puncak dan keterlambatan arus natrium jantung menyebabkan potensi muatan kardiomyosit kelebihan kalsium. Usia lanjut dan jenis kelamin perempuan merupakan faktor risikonya. Azitromisin juga dapat memicu terjadinya VT polimorfik walaupun tidak ada pemanjangan interval QT.<sup>2</sup> Azitromisin mempengaruhi potensial aksi dengan mencetuskan aritmia pada kardiomyosit melalui penghambatan arus  $I_{CaL}$ ,  $I_{Na}$  dan  $I_{Kr}$  menyebabkan bradikardia. Selain itu, azitromisin dapat meningkatkan arus  $I_{Na}$  di kardiomyosit saat paparan kronik (24 jam). Selain itu, azitromisin mencetuskan produksi reaktif oksigen spesies di kardiomyosit, kerusakan mitokondria, menginduksi disfungsi jantung dan menyebabkan aritmia.<sup>3</sup>

#### c. Antivirus

Lopinavir dimetabolisme oleh sistem sitokrom P450 hati (CYP3A) dan juga menghambat P-glikoprotein (Pgp). Jadi, ritonavir/ lopinavir dapat meningkatkan konsentrasi obat dalam darah yang terutama dimetabolisme oleh CYP3A atau substratnya. Ritonavir/ lopinavir memerlukan pengurangan dosis atau menghindari obat yang dimediasi CYP3A seperti rivaroxaban dan apixaban. Ritonavir/ lopinavir telah terbukti menyebabkan pemanjangan interval QT dan PR atau terkadang AV

blok derajat dua atau tiga, terutama pada pasien dengan penyakit jantung struktural yang mendasari dan kelainan sistem konduksi yang sudah ada sebelumnya.<sup>2</sup>

Favipiravir bekerja sebagai penghambat kompetitif RNA polimerase yang bergantung pada RNA, maka favipiravir sedang dievaluasi dalam mengobati pasien dengan COVID-19, tunggal atau dalam terapi kombinasi; risiko perpanjangan interval QT oleh favipiravir dianggap rendah.<sup>2</sup>

Fingolimod adalah imunomodulator dan immunosupresan yang mengurangi migrasi limfosit dan digunakan dalam pengobatan multiple sclerosis; telah diusulkan sebagai agen terapeutik adjuvan potensial melawan COVID-19. Fingolimod memiliki efek blokade saluran kalsium tipe-L yang menyebabkan perpanjangan interval PR, RR, dan QT. Selain itu, juga mengaktifkan saluran kalium tergantung asetilkolin (IKach) di nodus sinoatrial yang menyebabkan bradikardia. Fingolimod meningkatkan risiko bradikardia dan blok jantung melalui saluran kalsium tipe-L dan blokade IKach.<sup>2</sup>

#### d. Kombinasi terapi

Kombinasi terapi menyebabkan pemanjangan durasi potensial aksi seluler yang lebih besar, analog dengan pemanjangan interval QT, dibandingkan dengan terapi obat tunggal. Efek kombinasi dapat

dihasilkan dari interaksi obat baik farmakokinetik dan farmakodinamik. Predominansi pada wanita dengan riwayat kardiovaskular sebelumnya. Berdasarkan survei online yang dilakukan oleh Gopinathannair R dkk., didapatkan bahwa 60 dari 489 responden (12.3%) melaporkan harus menghentikan terapi dengan hidroklorokuin + azitromisin karena pemanjangan interval QT yang signifikan dan 20 (4.1%) kasus TdP dilaporkan pada pasien dengan hidroklorokuin/klorokuin dan azitromisin.<sup>2,34</sup>

Di antara 98 (73 positif COVID-19, 25 suspek) pasien yang diteliti (usia  $62 \pm 17$  tahun, 61% laki-laki), 28% menerima azitromisin, 10% hidroklorokuin dan 62% menerima kedua obat. Rata-rata QT dasar adalah  $448 \pm 29$  ms dan meningkat menjadi  $459 \pm 36$  ms ( $p = 0.005$ ) dengan obat. Pemanjangan yang signifikan diamati hanya pada pria ( $18 \pm 43$  ms vs  $-0,2 \pm 28$  ms pada wanita,  $p = 0.02$ ); 12% pasien mencapai pemanjangan QTc kritis (QT maksimum  $\geq 500$  ms jika QRS  $< 120$  ms atau QT  $\geq 550$  ms jika QRS  $\geq 120$  ms, atau peningkatan QT  $\geq 60$  ms). Pemanjangan QT lebih besar pada kombinasi obat dibandingkan obat tunggal (azitromisin) ( $17 \pm 39$  vs.  $0.5 \pm 40$  ms,  $p = 0.07$ ).<sup>2</sup>

Penelitian kohort terbaru lainnya dari 201 pasien yang dirawat karena COVID-19 dengan klorokuin/ hidroklorokuin didapatkan bahwa

meskipun QT maksimum selama pengobatan secara signifikan lebih lama pada kelompok kombinasi vs kelompok monoterapi ( $470.4 \pm 45.0$  ms vs  $453.3 \pm 37.0$  ms,  $p = 0.004$ ), TdP tidak didapatkan dan tidak ada kematian aritmogenik. Sebuah penelitian terhadap 22 pasien COVID-19 dengan terapi kombinasi hidroklorokuin dan azitromisin menunjukkan interval QT lebih panjang daripada sebelum terapi ( $450$  vs  $426$  ms,  $p = 0.02$ ); 4 pasien dengan QT  $\geq 480$  ms memiliki nilai transaminase yang lebih tinggi ( $p < 0.01$ ) dibandingkan dengan mereka dengan QTc  $< 480$  ms. Pada pemantauan EKG 24 jam, 1 pasien COVID-19 mengalami NSVT  $\geq 1$  ( $p = 0.4$ ). Tidak ada pasien yang menunjukkan *premature ventricular contraction* (PVC) "R on T".<sup>2</sup>

Dalam penelitian terhadap 73 pasien dengan infeksi COVID-19 (usia rata-rata  $62 \pm 14$  tahun, laki-laki 67%), hidroklorokuin + azitromisin dimulai pada QT awal  $\leq 480$  ms dan kadar kalium  $> 4,0$  mmol/L. Rata-rata QT dasar adalah  $415 \pm 29$  ms dan meningkat menjadi  $438 \pm 40$  ms setelah 48 jam terapi kombinasi. Pengobatan dihentikan karena proporsi QT yang signifikan pada 2 (2.8%) pasien. Tidak ada TdP yang diinduksi obat atau kematian yang diamati.<sup>2</sup>

## **3.2 Tatalaksana Aritmia pada COVID-19**

Prinsip dasar manajemen aritmia selama pandemi COVID-19:<sup>15</sup>

- Menjaga sumber daya kesehatan agar dapat memberikan terapi yang tepat pada semua pasien dengan infeksi COVID-19;
- Meminimalisir risiko nosokomial pada pasien non-infeksi dan tenaga kesehatan;
- Melanjutkan perawatan gawat darurat yang berkualitas tinggi pada semua pasien dengan aritmia yang mengancam nyawa.

### **3.2.1 Bradikardia dan blok atrioventrikular**

Pada pasien dengan bradikardi perlu dicari penyebab reversibel yang ada pada pasien antara lain infark miokard akut, gangguan elektrolit, hipotiroid, obat-obatan, hipotermia, hiperkarbia, hipoksia dan infeksi. Kemudian melakukan penilaian pada pasien apakah termasuk bradikardia simptomatik atau asimtomatik. Bradikardia asimtomatik dapat diberikan atropine, dopamin, epinefrin, isoproterenol atau aminofilin.<sup>15</sup> Pasien dengan bradikardia berat yang menyebabkan pusing, amaurosis, sinkop dan gejala lainnya, dapat diberikan atropin, isoproterenol dan obat lainnya untuk meningkatkan denyut jantung.<sup>3</sup> Pada pasien dengan blok atrioventrikular dapat dilakukan pemasangan pacu jantung untuk total atrioventrikular blok, bradikardi simptomatik dan blok atrioventrikular *high-degree*.<sup>26</sup>

Secara teori, eksaserbasi gangguan sistem konduksi yang diketahui atau penyakit nodus sinus atau onset baru blok nodus AV/ disfungsi nodus sinus dapat terjadi pada pasien dengan infeksi COVID-19, terutama pada kasus dengan keterlibatan miokardium. Mekanisme lain dari blok AV pada COVID-19 dimediasi secara vagal

karena invasi saraf atau hipoksia. Kasus blok AV sementara pada pasien COVID kritis baru-baru ini dilaporkan diterbitkan. Pada pasien kritis di ICU, bradikardia transien dan asistol dapat terjadi karena pasien dalam posisi bernafas tengkurap, intubasi atau *suction* trakea dan kemungkinan karena peningkatan tonus vagal.<sup>15</sup>

Beberapa pengobatan yang digunakan untuk COVID-19 dapat meningkatkan kemungkinan blok AV atau blok *bundle branch*, seperti klorokuin (lebih sedikit pada hidroksiklorokuin). Beberapa dari efek ini mungkin baru terlihat setelah beberapa minggu. Oleh karena itu, pada pasien COVID-19 yang sembuh, harus diwaspadai gejala pusing, prasinkop atau sinkop dan segera mencari penanganan medis jika hal ini terjadi. Untuk menghindari bradikardia akibat interaksi obat-obat, pemantauan kadar dan penyesuaian dosis obat perlu dilakukan. Dalam kasus bradikardia simptomatik persisten karena blok AV atau disfungsi nodus sinus berulang:<sup>15</sup>

- Semua obat yang menyebabkan bradikardia harus dihentikan;
- Isoprenalin dan atropin harus diberikan;
- Pemasangan alat pacu jantung sementara harus dipertimbangkan;
- Setelah pemulihan dari infeksi COVID-19, keperluan pemasangan alat pacu jantung permanen.

### **3.2.2 Sinus takikardia**

Pada pasien sinus takikardi, diltiazem atau ivabradine dapat digunakan untuk mengontrol laju nadi. Selain itu, diltiazem, propafenone atau verapamil digunakan pada pasien dengan denyut prematur atrium atau takikardi tanpa penyakit jantung. Beta bloker dapat digunakan pada pasien COVID-19 dengan adanya sinus takikardi atau atrial takikardi.<sup>3</sup> Pada sinus takikardi yang tidak dapat

dijelaskan perlu dipertimbangkan kemungkinan terjadinya emboli paru. Penggunaan monitor atau Holter dapat dilakukan dan terkadang membutuhkan *beta bloker*.<sup>26</sup>

### **3.2.3 Sindrom takikardia ortostatik postural**

Penatalaksanaan nonfarmakologis meliputi peningkatan asupan garam dan cairan, penggunaan kompresi ekstremitas bawah untuk mengurangi vena *pooling* dan olahraga teratur. Pengujian meja miring dapat dipertimbangkan untuk evaluasi pada pasien ini. Pasien COVID-19 dan terbukti cedera miokardium harus menunda olahraga kompetitif atau latihan aerobik sampai 3-6 bulan setelah infeksi, resolusi radiologi dan normalisasi troponin. Beberapa farmakoterapi dicoba untuk mengatasinya, yaitu fludrocortisone, midodrine, pyridostigmine, propranolol, ivabradine dan alpha-2 agonist. Pasien dengan COVID-19 seringkali mendapatkan efek positif dari propranolol dosis rendah untuk menurunkan laju nadi dan mengurangi aktivitas adrenergik.<sup>26</sup>

### **3.2.4 Takikardia supraventrikular**

Belum ada data mengenai insidensi takikardia supraventrikular parkosismal/ *paroxysmal supraventricular tachycardia* (PSVT) non-AF/ atrial flutter selama infeksi COVID-19. Secara teori, eksaserbasi PSVT atau onset baru PSVT dapat terjadi pada pasien dengan COVID-19. Pertimbangan khusus selama pandemi adalah terbatasnya prosedur ablasi kateter yang dilakukan sebagai terapi definitif. Adenosin IV dapat digunakan secara aman untuk terminasi akut, namun data konfirmasi yang ada masih kurang. Terapi rumatan dengan beta bloker (atau kanal kalsium bloker jika kontraindikasi penggunaan beta bloker) harus dilakukan mulai dosis rendah.

Interaksi obat dengan obat antivirus harus dievaluasi, termasuk menghindari terjadinya pemanjangan QT yang berlebihan. Setelah pandemi COVID-19, indikasi kateter ablasi harus dinilai ulang.<sup>15</sup>

### **3.2.5 Atrial fibrilasi**

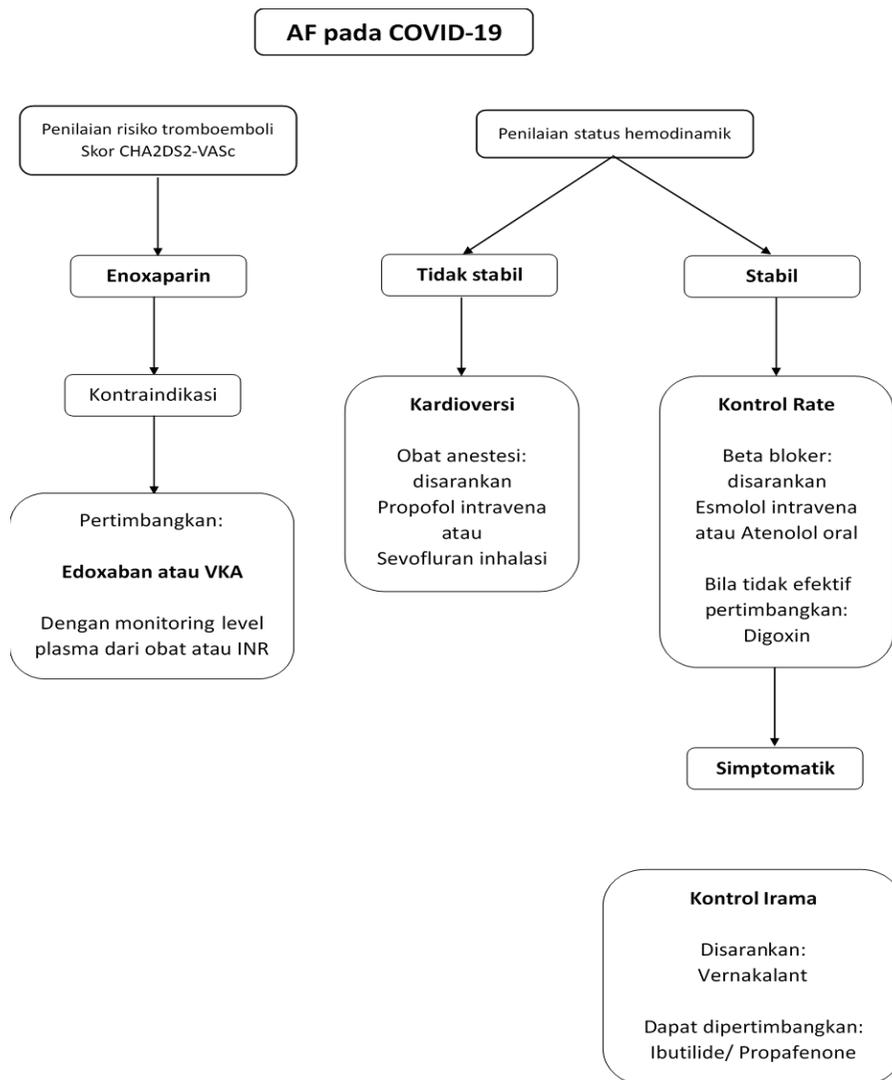
Insiden atrial fibrilasi selama rawat inap diketahui tinggi pada pasien dengan pneumonia berat, ARDS dan sepsis. Dilaporkan bahwa 23-33% pasien sakit kritis yang mengalami sepsis atau ARDS mengalami atrial fibrilasi rekuren dan 10% mengalami atrial fibrilasi onset baru. Atrial fibrilasi onset baru pada sepsis dikaitkan dengan mortalitas jangka pendek dan panjang, tingkat rekurensi pada jangka panjang, risiko gagal jantung dan stroke.<sup>2022/3/25</sup>

Pada atrial fibrilasi harus dinilai status risiko tromboembolinya, menggunakan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (minimal 2 skor pada pria dan 3 skor pada wanita). Tatalaksananya diberikan antikoagulan, dapat berupa oral dengan vitamin K antagonis (VKA) atau non VKA. Antikoagulan VKA antara lain acenocoumarol dan warfarin. Acenocoumarol maupun warfarin dapat diturunkan efeknya dengan penggunaan terapi *protease inhibitor* (lopinavir/ritonavir dan remdesivir) maupun tocilizumab. Penggunaan warfarin bertujuan untuk mencegah risiko tromboemboli pada pasien COVID-19 dengan atrial fibrilasi. Perlu dilakukan pemeriksaan tes koagulasi, minimal 2 kali seminggu. Non VKA antara lain apixaban dan rivaroxaban, edoxaban, dabigatran yang dapat berinteraksi dengan terapi antivirus dan terapi eksperimental melalui berbagi enzim yang sama (CYP3A4) dan jalur transpor (G-gp). Pemberian antikoagulan parenteral, enoxaparin, heparin dan fondaparinux, tidak berinteraksi dengan terapi farmakologi

pasien COVID-19, sehingga aman dan menjadi alternatif pada pasien atrial fibrilasi untuk mencegah stroke. Dosis enoxaparin yang direkomendasikan adalah 1 mg/kg 2 kali sehari dengan pengurangan dosis menjadi 1 mg/kg SQ setiap hari pada pasien dengan gangguan ginjal (CrCl <30mL/menit).<sup>35</sup>

Dalam kasus gangguan hemodinamik terkait atrial fibrilasi, seperti pada semua kasus aritmia yang tidak stabil secara hemodinamik, kardioversi tersinkronisasi harus digunakan untuk mengembalikan ritme sinus. Hal yang harus diperhatikan adalah kebutuhan alat dan personil yang terlibat, kemungkinan kebutuhan intubasi (dengan risiko pembentukan aerosol virus). Pada pasien kritis dengan hemodinamik tidak stabil karena atrial fibrilasi/ atrial flutter onset baru, pemberian amiodaron IV adalah pilihan utama untuk kontrol ritme, namun kombinasi dengan hydroxychloroquine dan/ atau azithromycin harus dihindari. Jika kombinasi ini digunakan, pertimbangkan risiko aritmia karena risiko pemanjangan interval QT.<sup>15</sup> Selain itu, pengobatan antiaritmia menggunakan kontrol laju dan kontrol ritme. Kontrol laju, digunakan jangka pendek dan panjang, menggunakan *beta-blocker* (atenolol dan esmolol; pilihan pertama), penghambat saluran kalsium nondihidropiridin (verapamil dan diltiazem) dan digoxin (harus diperhatikan karena dapat berinteraksi dengan klorokuin/ hidrosiklorokuin menyebabkan pemanjangan QT dan/ atau PR; pilihan kedua). Dalam kasus gagal jantung, digoxin dan/ atau amiodarone dapat digunakan untuk mengontrol detak jantung. Manajemen untuk mengontrol ritme diindikasikan untuk memperbaiki gejala pada pasien atrial fibrilasi yang tetap simptomatik setelah diterapi kontrol laju dengan adekuat, pilihan terapinya adalah flecainide, propafenone,

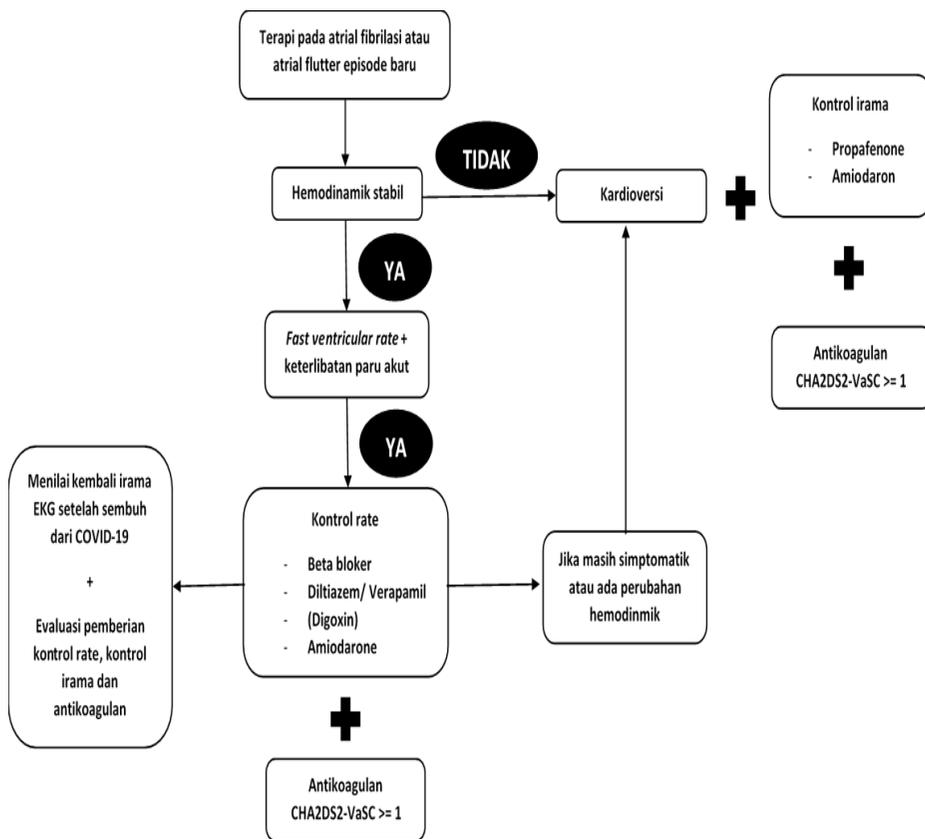
amiodarone, dofetilide, ibutilide, vernakalant. Flecainide, amiodarone, dan dofetilide dapat berinteraksi dengan antivirus (lopinavir/ ritonavir), sehingga penggunaannya dihindari. Terapi pilihan pertamanya adalah vernakalant, diikuti oleh ibutilide dan propafenone dosis rendah. Untuk atrial fibrilasi onset dalam 48 jam targetnya adalah memulihkan ritme sinus, menggunakan obat antiaritmia kelas IA, IC atau III dengan pemilihan agen yang tepat dibuat berdasarkan faktor risiko penyakit jantung dan mempertimbangkan interaksi obat dengan farmakoterapi COVID-19 yang sedang digunakan. Perhatian perlu dilakukan terhadap interval QT, harus dilakukan pengukuran interval QT awal.<sup>2,35</sup>



**Gambar 34.** Alur manajemen pasien atrial fibrilasi dengan COVID-19. Dilakukan penilaian risiko CHA2DS2-VaSc (minimal 2 skor pada pria dan 3 skor pada wanita) untuk pemberian Enoxaparin, jika terdapat kontraindikasi pertimbangkan pemberian Edoxaban atau VKA dengan monitoring level plasma dari obat atau INR. Dilakukan penilaian status hemodinamika, jika tidak stabil dilakukan kardioversi dengan terlebih dahulu memberikan obat anestesi, disarankan Propofol intravena atau Sevofluran inhalasi. Jika stabil, dilakukan kontrol *rate* dengan beta bloker, disarankan dengan Esmolol intravena atau Atenolol oral, namun jika tidak efektif dapat dipertimbangkan pemberian digoxin. Jika masih bergejala diberikan kontrol irama, disarankan dengan Vernakalant, dapat dipertimbangkan pula pemberian Ibutilide/Propafenone.<sup>35</sup>

Pada pasien dengan gangguan pernapasan akut yang berat, kardioversi tidak dapat bermanfaat secara berkelanjutan tanpa pengobatan intensif dari hipoksemia yang mendasarinya, inflamasi dan pemicu reversibel lainnya seperti hipokalemia dan hipomagnesemia, asidosis metabolik, kelebihan volume, peningkatan tonus simpatis dan superinfeksi bakteri. Pada pasien rawat inap yang menjalani pengobatan antivirus dengan atrial fibrilasi/ atrial flutter onset baru atau berulang dengan hemodinamik stabil, penghentian obat antiaritmia lebih bermanfaat (terutama sotalol dan flecainide, tetapi kemungkinan juga amiodaron dan propafenon) dan inisiasi kontrol laju dengan beta bloker (atau kanal kalsium bloker bila dikontraindikasikan, dengan atau tanpa digoxin; hati-hati interaksi obat) lebih dipilih karena aman dengan penggunaan antivirus. Kardioversi spontan ke irama sinus dapat terjadi dalam beberapa jam hingga hari pada pasien COVID-19 yang stabil dengan atrial fibrilasi onset baru dan presentasi klinis sedang tanpa peradangan yang jelas. Pada pasien rawat inap dengan atrial flutter onset baru, kontrol laju mungkin lebih sulit dibandingkan atrial fibrilasi. Jika pasien tetap bergejala atau ada gangguan hemodinamik, kardioversi dapat dipertimbangkan. Antikoagulasi untuk pencegahan stroke terkait atrial fibrilasi atau emboli sistemik harus diberikan sesuai skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Antikoagulasi harus dipertimbangkan pada pasien dengan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 dan 2, dan diindikasikan pada pasien dengan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 dan 3. Kebutuhan EKG harus memperhatikan kontak dekat antara tenaga kesehatan dengan pasien dan kontaminasi peralatan. Pemeriksaan dilakukan jika berdasarkan pertimbangan penting untuk manajemen terapeutik segera pada pasien

yang sakit kritis, ekokardiogram dapat digunakan untuk menilai fungsi ventrikel kiri dan keterlibatan perikardial dan miokardium. Ekokardiogram transtorakal umumnya lebih dipilih dibandingkan ekokardiogram transesofageal untuk menghindari pembentukan aerosol. Jika memungkinkan, ekokardiogram transtorakal harus ditunda sampai setelah penyembuhan. Interaksi obat termasuk dengan obat antivirus, antiaritmia dan antikoagulasi harus diperhatikan. Setelah sembuh dari infeksi COVID-19, pilihan terapi untuk kontrol laju dan irama harus dinilai ulang sedangkan antikoagulan jangka panjang harus dilanjutkan berdasarkan skor CHA2DS2-VASc (Gambar, 34, 35)<sup>35, 15</sup>.



**Gambar 35.** Manajemen takiaritmia atrial. Pada atrial fibrilasi atau atrial flutter episode baru dengan hemodinamik stabil, *fast ventricular rate* dan keterlibatan paru akut dilakukan kontrol *rate* dengan beta bloker, diltiazem/verapamil, digoxin, amiodarone. Setelah itu dilakukan penilaian kembali irama EKG setelah sembuh dan evaluasi pemberian kontrol *rate*, kontrol irama, dan antikoagulan. Jika masih bepegala atau terdapat perubahan hemodinamik dilakukan kardioversi. Manajemen kontrol *rate* juga ditambahkan terapi antikoagulan CHA2DS2-VaSC $\geq$ 1. Jika hemodinamik tidak stabil dapat dilakukan kardioversi. Pemberian kardioversi disertai dengan kontrol irama dengan profanenone, amiodarone, dan antikoagulan CHA2DS2-VaSC $\geq$ 1.<sup>15</sup>

### 3.2.6 Ventrikel takikardia/ fibrilasi

Pada pasien yang tidak respon dan tidak bernapas, bantuan hidup dasar dan lanjutan harus dilakukan. Selama bantuan hidup dasar, ventilasi tidak dilakukan, hanya kompresi jantung, untuk menghindari risiko aerosol. Pemberian bantuan hidup lanjutan hanya dilakukan oleh tenaga kesehatan dengan APD lengkap yang memenuhi syarat untuk melakukan intubasi. Pada pasien dengan VF, defibrilasi asinkron dan pada pasien VT dengan hemodinamik tidak stabil, kardioversi elektrik tersinkronisasi harus dilakukan. Pada pasien dengan VT monomorfik berkelanjutan:

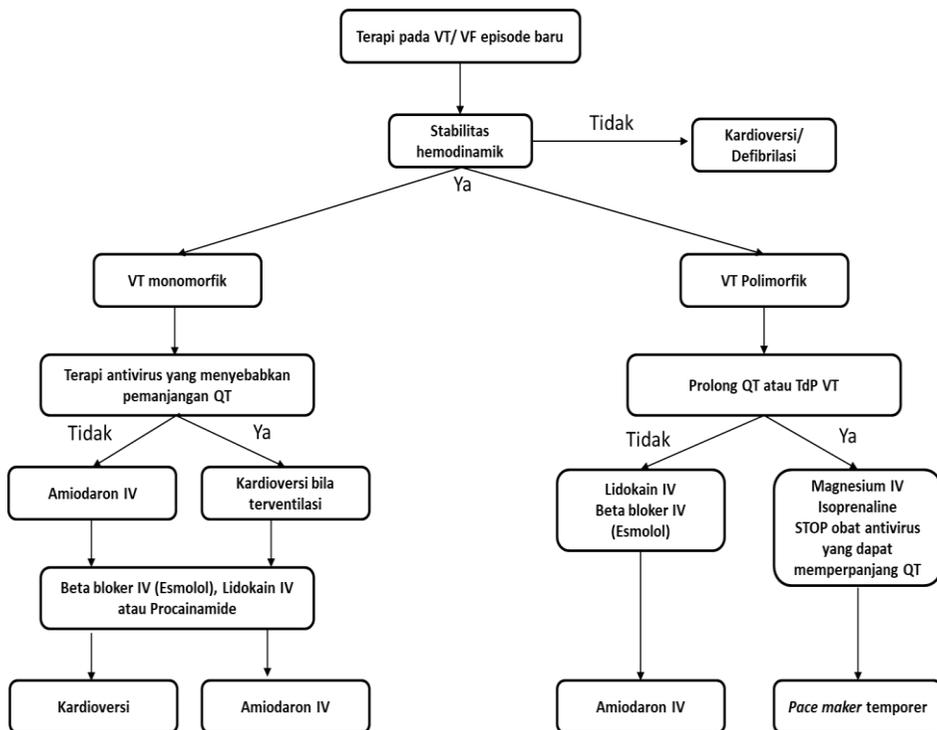
- Kardioversi listrik harus dipertimbangkan pada pasien yang menggunakan kombinasi obat antivirus yang menimbulkan perpanjangan QT, terutama jika pasien dengan ventilator;
- Procainamide IV (jika tersedia) atau lidokain, dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kombinasi obat antivirus yang menimbulkan perpanjangan QT dengan memperhatikan status hemodinamik;
- Amiodaron IV dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit jantung struktural dan gangguan fungsi ventrikel kiri. Namun, aksinya lambat untuk konversi VT dan kombinasi dengan hidrosiklorokuin dan azitromisin sebaiknya dihindari karena efek pemanjangan QT. Manfaat pengobatan harus dipertimbangkan terhadap peningkatan risiko aritmia karena pemanjangan QT.<sup>15</sup>

Pada pasien sakit kritis dengan infeksi COVID-19 dan VT/ VF berulang ('badai VT'), amiodarone IV adalah obat antiaritmia pilihan. Namun, kombinasinya dengan hidrosiklorokuin dan/ atau azitromisin sebaiknya dihindari dan manfaat pengobatan harus disesuaikan dengan

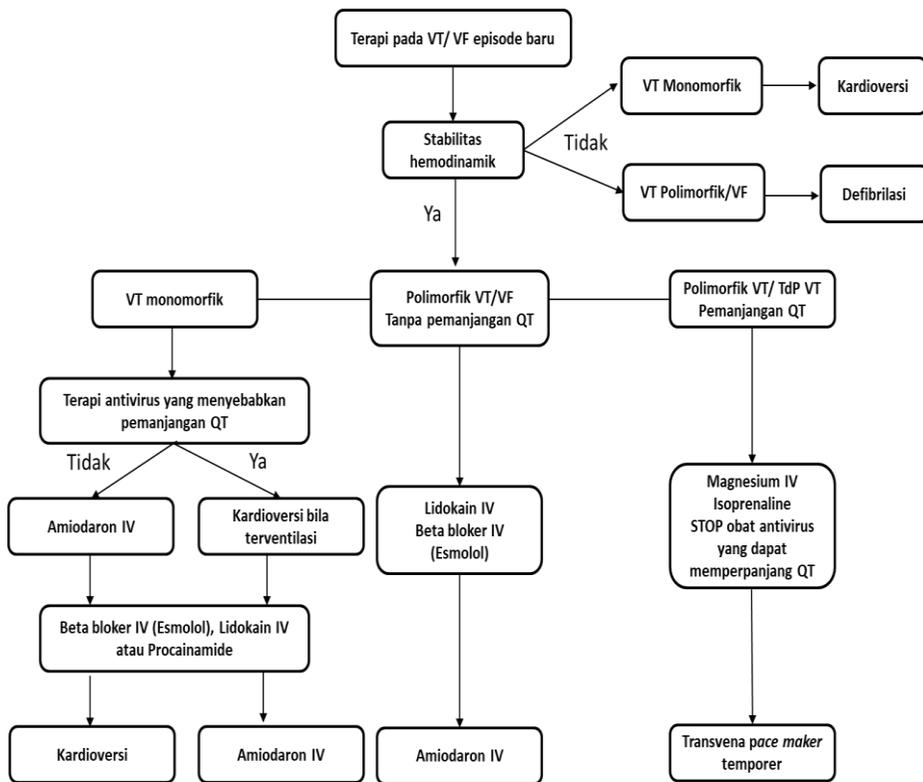
risiko aritmia karena perpanjangan QT. Lidokain IV dapat menjadi alternatif yang lebih aman namun kurang efektif terhadap amiodaron, terutama jika dicurigai adanya iskemia miokard:

- Penambahan blokade simpatis (misalnya esmolol) harus dipertimbangkan;
- Intubasi (dengan risiko penyebaran virus), sedasi dan ventilasi dapat dipertimbangkan untuk menghentikan badai VT;
- Implantasi *pace maker* sementara untuk penghentian *overdrive* dapat dipertimbangkan, menyesuaikan kemungkinan manfaat terapi tindakan invasif dan risiko bagi personil. Dengan tidak adanya laboratorium kateterisasi jantung fungsional, insersi kawat sementara hanya dipertimbangkan dalam keadaan darurat.<sup>15</sup>

Pada pasien dengan ventrikel takikardia, pemberian infus amiodaron dan obat antiaritmia lainnya dapat diberikan. Defibrilasi elektrik digunakan bila ada indikasi. Pada pasien ventrikel fibrilasi, resusitasi jantung paru harus dilakukan dengan defibrillator.<sup>3</sup> Pencegahan sekunder menggunakan ICD masih belum jelas. Pada pasien dengan *electrical storm*, diperlukan ablasi kateter, apabila tidak dilakukan dapat terjadi aritmia rekuren setelah resolusi COVID-19. Penanganan lebih lanjut terhadap ventrikel takikardia/ventrikel fibrilasi dapat tertera di bawah (Gambar 37, 38).<sup>15, 26, 36</sup>



**Gambar 36.** Terapi akut yang direkomendasikan pada pasien dengan takikardi/ ventrikel fibrilasi episode baru. Jika hemodinamik tidak stabil dilakukan kardioversi/defibrilasi sesuai irama yang didapatkan. Jika didapatkan VT monomorfik hemodinamik stabil, diidentifikasi apakah terapi antivirus yang menyebabkan pemanjangan QT, jika tidak maka diberikan Amiodaron IV, namun jika iya diberikan kardioversi bila terventilasi. Kemudian diberikan beta bloker IV (Esmolol), Lidokain IV atau Procainamide, lalu dilanjutkan kardioversi atau Amiodaron IV. Jika didapatkan VT Polimorfik yang tidak mengalami prolong QT atau TdP VT, diberikan Lidokain IV, beta bloker IV (Esmolol) lalu diberikan Amiodaron IV. Jika terjadi prolong QT atau TdP VT, diberikan Magnesium IV, Isoprenaline, hentikan obat antivirus yang dapat memperpanjang QT lalu dilakukan pemasangan pace maker temporer.<sup>36</sup>



**Gambar 37.** Takiaritmia ventrikular sesuai dengan rekomendasi dari *European Society of Cardiology*<sup>15</sup>

### 3.2.7 Monitor QT interval

Pengobatan terhadap SARS-CoV-2 berpotensi menggunakan kombinasi beberapa obat yang bekerja dengan efek sinergis. Meskipun bukti yang jelas masih sedikit terkait efektivitas pengobatan, obat-obatan yang diwaspadai termasuk chloroquine/hydroxychloroquine, protease inhibitor (seperti lopinavir-ritonavir), remdesivir dan azitromisin. Dalam kasus tertentu, interferon, glukokortikoid dan/ atau tocilizumab juga dapat diberikan. Klorokuin sering digunakan sebagai obat antimalaria dan dalam pengobatan rematik penyakit seperti lupus

eritematosus sistemik dan rheumatoid arthritis, dan dapat menghambat perkembangan SARS-CoV-2 secara *in vitro*. Hidroksiklorokuin adalah analog klorokuin dengan intoleransi lambung yang lebih ringan dan tidak banyak mengalami interaksi obat. Secara *in vitro*, hydroxychloroquine lebih kuat dibandingkan klorokuin dalam menghambat SARS-CoV-2. Selama infeksi COVID-19, risiko terkait pemanjangan QT dengan penggunaan bersama-sama obat pemanjangan QT lainnya dan/ atau adanya ketidakseimbangan elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia dan/ atau hipokalsemia). Klorokuin/ hidroksiklorokuin memiliki potensi terjadinya gangguan konduksi, meskipun ini jarang terjadi dan tampaknya sebagian besar terkait dengan efek jangka panjang pengobatan. Protease inhibitor lopinavir-ritonavir telah terbukti efektif melawan SARS-coronavirus dan MERS-coronavirus *in vitro* dan pada model hewan. Pada sebuah penelitian terbaru pasien rawat inap dengan COVID-19 berat, kombinasi lopinavir-ritonavir tidak memberikan manfaat tambahan. Kekurangan penelitian ini adalah waktu yang tertunda dari onset penyakit hingga pengobatan (median 13 hari). Namun hal yang penting adalah tidak adanya efek samping aritmia dan hanya ada satu pemanjangan QT dalam kelompok lopinavir-ritonavir (tidak ada rincian lebih lanjut mengenai tingkat atau keberadaan faktor pemanjangan QTc bersamaan lainnya). Interaksi obat-obat yang terjadi (terutama karena inhibitor CYP3A4 kuat, hal ini dapat mengganggu (hidroksi) klorokuin dimetabolisme) harus dipertimbangkan. Studi *in vitro* menunjukkan efektivitas remdesivir yang lebih baik

dibandingkan dengan lopinavir-ritonavir. Keuntungan remdesivir adalah tidak adanya interaksi obat yang signifikan. Namun, tidak ada laporan mengenai pengaruh terhadap durasi interval QT.<sup>15</sup>

Sindrom long QT kongenital (LQTS), prevalensinya 1: 2000 pada populasi umum, seringkali asimtomatik dan pada rekaman EKG seringkali tidak dikenali. Oleh karena itu, sejumlah besar orang yang sehat kemungkinan terjadi peningkatan risiko LQTS yang diinduksi obat. Koreksi denyut jantung pada interval QT (QTc) diukur dengan menggunakan berbagai rumus, di antaranya rumus koreksi Bazett (paling umum digunakan):  $QT = QT / \sqrt{RR}$  (detik). QT memanjang ketika melebihi 450 ms pada pria dan 460 ms pada wanita sebagaimana diukur pada sadapan II atau V5 pada EKG 12-sadapan standar. QTc yang berkepanjangan merupakan predisposisi VT polimorfik dalam bentuk TdP, yang dapat berubah menjadi ventrikel fibrilasi dan henti jantung tiba-tiba. Untuk QTc yang disesuaikan dengan QRS lebar, metode yang telah disarankan termasuk penyesuaian JT diperoleh sebagai QTc-QRS atau mengurangi 48.5% dari durasi QRS dari QT yang diukur.<sup>2</sup>

Untuk pasien yang menerima obat yang memperpanjang QT, sangat penting untuk memantau interval QT selama pengobatan. Dalam konteks ini, AliveCor mendapat izin dari FDA untuk memasarkan perangkat *KardiaMobile-6L*, perangkat yang sebelumnya disetujui FDA untuk deteksi atrial fibrilasi, untuk pemantauan QTc pada pasien COVID-19 yang dirawat dengan obat-obatan yang memperpanjang QT. Demikian pula, *Apple Watch EKG*, juga disetujui FDA untuk mendeteksi atrial

fibrilasi, dipelajari untuk pemantauan QT; lead lain selain lead I dapat digunakan pada pergelangan tangan kiri pada 85% pasien dan pada 94% pasien (pergelangan kaki kiri atau dada). Alur manajemen obat yang menyebabkan pemanjangan QT pada pasien COVID-19 tertera pada diagram di bawah (Gambar 30, 31).<sup>2,18</sup>

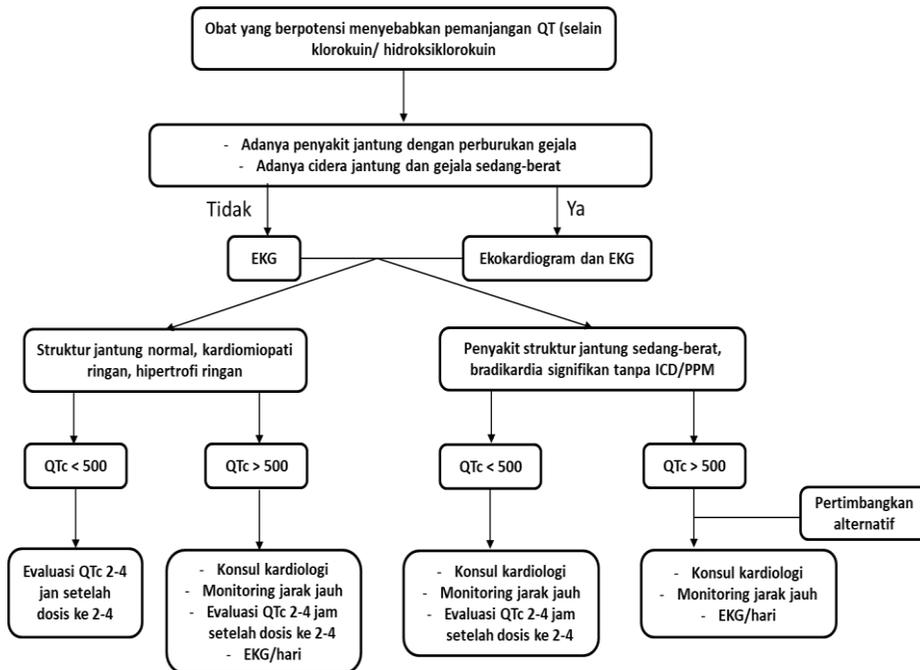
Pasien COVID-19 dengan  $QTc \geq 500$  ms, selama pengukuran awal atau saat menjalani terapi, berisiko; selain itu pasien dengan perubahan  $QTc > 60$  ms selama pengobatan dengan obat-obat yang memperpanjang QT juga berisiko. Dalam kasus ini, obat pemanjangan QT harus dihindari atau bila digunakan, harus dihentikan atau dosisnya dikurangi, sementara penyebab potensial lain (misalnya kelainan elektrolit, obat lainnya, dll) harus dicari dan diperbaiki, jika memungkinkan. Pasien harus diawasi secara ketat untuk kemungkinan terjadinya TdP (Gambar 32).<sup>2,18</sup>

Saat menggunakan mesin EKG 12-lead untuk pengukuran dan pemantauan QT (Tabel 6)<sup>2,32</sup>, pengukuran  $QTc$  pada pengobatan awal diikuti dengan pengukuran ulang pada 2-4 jam setelah dosis pertama dan kemudian pada 48 jam dan 96 jam.<sup>2</sup> Mexiletine, penghambat saluran natrium akhir, dapat digunakan apabila terjadi pemanjangan interval QT.<sup>3</sup>

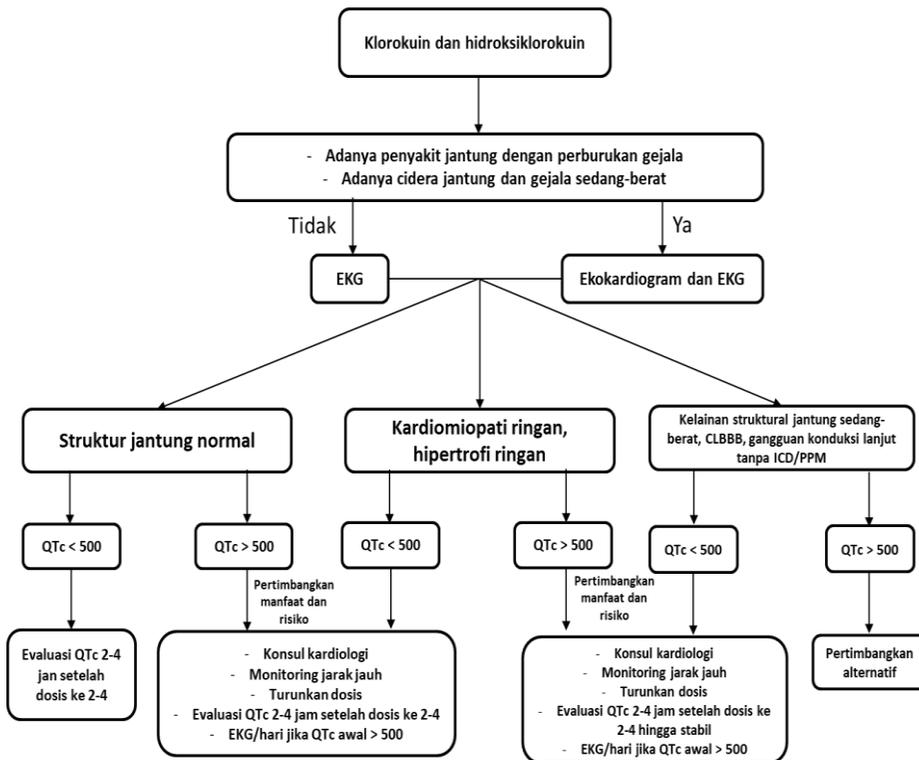
**Tabel 7.** Pengukuran untuk mencegah aritmia pada pasien dengan infeksi COVID-19.<sup>2,32</sup>

- 
- Tunda obat yang memperpanjang QT pada pasien dengan QTc dasar  $\geq 500$  ms atau dengan LQTS yang diketahui
  - Hentikan obat yang memperpanjang QT ketika QTc meningkat menjadi  $>500$  ms atau jika QT diperpanjang  $>60$  ms dibandingkan dengan nilai dasar
  - Jangan gunakan klorokuin/ hidrosiklorokuin, azitromisin, makrolid lainnya, fluorokuinolon, lopinavir/ritonavir atau favipiravir pada pasien dengan faktor risiko yang diketahui seperti QT berkepanjangan, hipokalemia, hipomagnesemia, bradikardia, atau penggunaan bersamaan obat antiaritmik kelas IA (Quinidine dan procainamide) dan kelas III (Dofetilide, amiodarone, dan sotalol)
  - Pertahankan kadar  $K^+$  hingga  $>4$  mEq/L dan kadar  $Mg^{2+}$  hingga  $>2$  mg/dL
  - Pantau QTc melalui EKG atau monitor telemetri atau pengukuran ponsel pintar
-

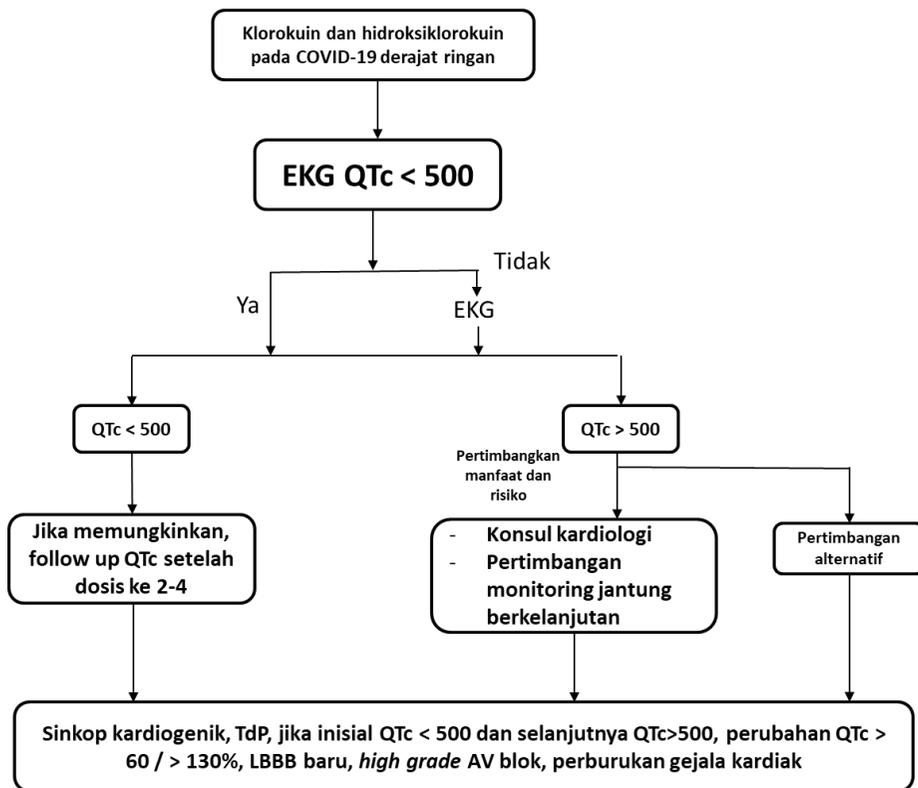
Jika terjadi pemanjangan interval QT, dapat diikuti alur pada gambar berikut untuk penanganan lebih lanjut (Gambar 38).<sup>15</sup>



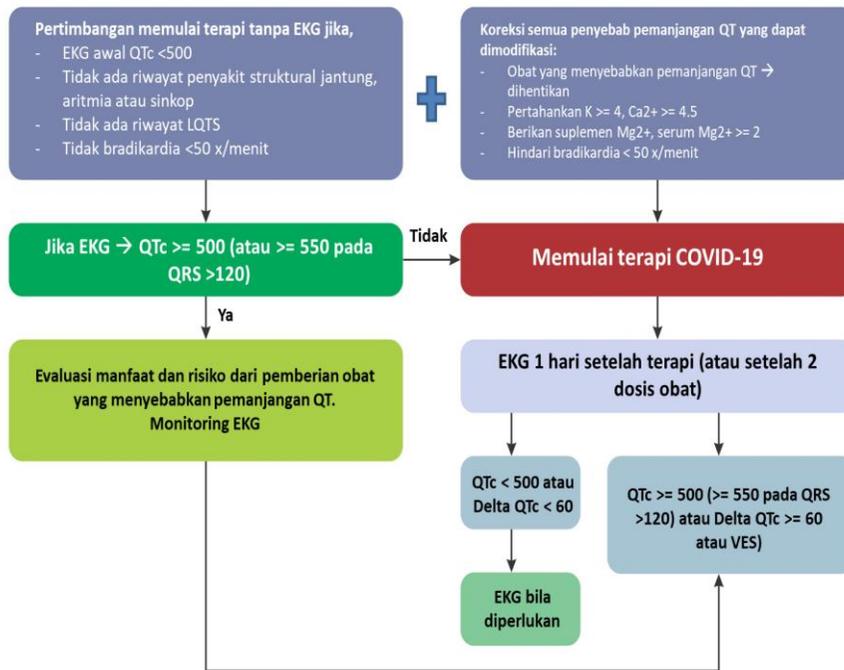
**Gambar 38.** Alur manajemen obat selain klorokuin/hidroksiklorokuin yang menyebabkan pemanjangan QT pada pasien COVID-19. Pada obat yang berpotensi menyebabkan pemanjangan QT (selain klorokuin/hidroksiklorokuin), adanya penyakit jantung dengan perburukan gejala dan cedera jantung dan gejala sedang-berat perlu dilakukan ekokardiogram dan EKG. Pada hasil ekokardiografi struktur jantung normal, kardiomiopati ringan, dan hipertrofi ringan dan  $QTc < 500$  perlu dilakukan evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4. Jika  $QTc > 500$ , konsultasikan ke kardiologi, monitoring jarak jauh, evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4 dan EKG/hari. Pada pasien dengan penyakit struktur jantung sedang-berat, bradikardia signifikan tanpa ICD/PPM dan  $QTc < 500$  perlu dilakukan konsultasi ke kardiologi, monitoring jarak jauh, dan evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4. Jika  $QTc > 500$  maka perlu dipertimbangkan alternatif dan konsultasi ke kardiologi, monitoring jarak jauh dan EKG/hari.<sup>18</sup>



**Gambar 39.** Alur manajemen penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin pada pasien COVID-19. Pada pasien yang disertai penyakit jantung dengan perburukan gejala dan adanya cedera jantung dan gejala sedang-berat, lakukan ekokardiogram dan EKG. Jika struktur jantung normal dan  $QTc < 500$ , evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4. Jika struktur jantung normal dan  $QTc > 500$  hasil ekokardiografi terjadi kardiomiopati ringan, hipertrofi ringan dan  $QTc < 500$  maka konsultasikan ke kardiologi, monitoring jarak jauh, turunkan dosis, evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4 dan EKG/hari jika  $QTc$  awal  $> 500$ . Pada pasien dengan kardiomiopati ringan, hipertrofi ringan dan  $QTc > 500$  dan kelainan struktural jantung sedang-berat, CLBBB, gangguan konduksi lanjut tanpa ICD/PPM dan  $QTc < 500$  maka perlu dilakukan konsultasi ke kardiologi, monitoring monitoring jarak jauh, turunkan dosis, evaluasi  $QTc$  2-4 jam setelah dosis ke 2-4 hingga stabil dan EKG/hari jika  $QTc$  awal  $> 500$ . Namun, jika  $QTc > 500$  langsung pertimbangkan alternatif pengobatan.<sup>18</sup>



**Gambar 40.** Alur manajemen klorokuin dan hidroksiklorokuin pada rawat jalan. Pada pasien dengan  $QTc < 500$  dilakukan *follow up* setelah pemberian obat dosis ke 2-4, dan jika  $QTc > 500$  pertimbangkan manfaat dan risiko pengobatan, konsultasi kardiologi dan pertimbangan monitoring jantung berkelanjutan. Pertimbangkan alternatif jika terjadi sinkop kardiogenik, TdP, inisial  $QTc < 500$  dan selanjutnya  $QTc > 500$ , perubahan  $QTc > 60 / > 130\%$ , LBBB baru, *high grade* AV blok, dan perburukan gejala kardiak.<sup>18</sup>



**Gambar 41.** Manajemen pemanjangan interval QT. Pertimbangkan memulai terapi tanpa EKG pada beberapa kondisi dan koreksi semua penyebab pemanjangan QT yang dapat dimodifikasi. Jika  $QTc \geq 500$  atau  $\geq 550$  pada  $qRS > 120$  maka perlu dilakukan evaluasi manfaat dan risiko pemberian obat yang menyebabkan pemanjangan QT dan dilakukan monitoring EKG. Jika  $QTc < 500$  maka dimulai terapi COVID-19 dan dilakukan EKG 1 hari setelah terapi atau setelah 2 dosis obat. Jika pada EKG didapatkan  $QTc < 500$  atau  $\Delta QTc \geq 60$  atau terdapat VES.<sup>15</sup>

### 3.2.8 Torsade de pointes (TdP)

Magnesium sulfat intravena adalah terapi farmakologis lini pertama di TdP. Dalam kasus TdP yang menjadi ventrikel fibrilasi, kardioversi listrik yang cepat harus digunakan. TdP terus berulang untuk sementara waktu sampai tindakan lebih lanjut diambil.

Peningkatan detak jantung penting untuk menekan TdP yang berulang, dapat dilakukan secara farmakologis, dengan isoproterenol atau pacu jantung sementara, dengan kecepatan pacu jantung 90-110x/menit.<sup>2</sup>

## **BAB IV**

### **RINGKASAN**

COVID-19 dikaitkan dengan sejumlah komplikasi kardiovaskular, salah satunya adalah aritmia. Aritmia jantung, termasuk aritmia atrium serta aritmia ventrikel yang mengancam jiwa, merupakan konsekuensi dari efek langsung infeksi COVID-19, efek dari penyakit sistemik dan efek proaritmia yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Kombinasi obat, terutama agen yang memperpanjang interval QT dapat menyebabkan aritmogenisitas yang lebih tinggi, dibandingkan dengan terapi obat tunggal. Selain itu, pasien COVID-19 yang kritis seringkali memiliki penyakit penyerta yang dapat memicu aritmia ventrikel yang mengancam jiwa, diantaranya, kelainan elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia), demam, hipoksia, keadaan inflamasi sistemik dan keseimbangan yang labil, sangat proaritmia dan dapat menyebabkan henti jantung mendadak.

Diagnosis dini dan pengobatan yang tepat dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas, hal ini menjadi sangat penting. Beberapa obat saat ini sedang diuji untuk efek antiviralnya, dengan potensi efek samping seperti perpanjangan interval QT. Dalam konteks ini, EKG untuk memantau interval QT sangat penting untuk mencegah, mendeteksi, dan mengelola aritmia jantung pada pasien COVID-19. Namun, pendekatan konvensional untuk pemantauan pasien menimbulkan risiko kesehatan bagi petugas kesehatan dan membebani sistem kesehatan, oleh karena itu, kebutuhan untuk pemantauan telemetri untuk pasien rawat inap, terutama yang masuk ke ICU, serta untuk pasien rawat jalan memerlukan manajemen lanjutan.

Aritmia pada COVID-19 dikelola berdasarkan etiologi, yaitu penggantian elektrolit, penghentian pengobatan yang menyebabkan aritmia, mengatur status volume atau menekan overaktivitas katekolamin pada COVID-19. Beberapa obat yang digunakan untuk mengobati COVID-19 juga berpotensi menimbulkan komplikasi jantung. Penting untuk mewaspadaai komplikasi aritmia saat merawat pasien COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mbbs AMAS, Mbbs SAS, Shirke MM, Sashini M, Mbchb I, Mbchb AH. Cardiac manifestations in COVID - 19 patients — A systematic review. Published online 2020:1988-2008.  
doi:10.1111/jocs.14808
2. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;11(xxxx):1-10.  
doi:10.1016/j.tcm.2020.08.002
3. Wang Y, Zhaojia MS, Ms W, et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. *J Arrhythmia*. 2020;00:1-10.  
doi:10.1002/joa3.12405
4. Kuck K. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic. *Springer*. 2020;45:325-326. doi:10.1007/s00059-020-04924-0
5. Wen W, Zhang H, Zhou M, et al. Arrhythmia in patients with severe coronavirus disease ( COVID-19 ): a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:11395-11401.
6. Liao SC, Shao SC, Cheng CW, Chen YC, Hung MJ. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID - 19 : a systematic review and meta - analysis of 17 , 435 patients. *Crit Care*. 2020;24(690):1-7. doi:10.1186/s13054-020-03368-6
7. Magadam A. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(2508):1-21.
8. Samidurai A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*.

- 2020;21(6790):1-27.
9. Paper W. Description and Proposed Management. *Circulation*. 2020;141:1903-1914.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
  10. Mai F, Pinto R Del, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2020;(2019):1-6.  
doi:10.1016/j.jjcc.2020.07.013
  11. Kunal S, Gupta K, Sharma SM, Pathak V, Mittal S, Tarke C. Cardiovascular system and COVID-19 : perspectives from a developing country om m er e on on m er al. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1305):231-241.  
doi:10.4081/monaldi.2020.1305
  12. Goha A, Baugh D, Mezue K, Madu E, Edwards P, Nunura F. COVID-19 and the heart : An update for clinicians. *Clin Cardiol*. 2020;43:1216-1222. doi:10.1002/clc.23406
  13. Article R. Covid 19 and its Cardiovascular Effects. *Ann Card Anaesth*. 2020;23:401-408. doi:10.4103/aca.aca
  14. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1504-1507.
  15. European Society of cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *Eur Heart J*. Published online 2020:1-115.
  16. Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. 2020;106:1132-1141. doi:10.1136/heartjnl-2020-317056
  17. Zeng L, Wang S, Cai J, Sun S, Wang S, Sun L. Clinical

- characteristics of COVID-19 with cardiac injury : a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148(e266):1-17.
18. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy : a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J.* 2020;9(3):215-221.  
doi:10.1177/2048872620922784
  19. Yuniadi Y. Mengatasi Aritmia, Mencegah Kematian Mendadak. *Dep Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Univ Indonesia Jantung Nadi dan Pembuluh Darah Harapan Kita.* 2017;5.
  20. Wharton E, Gold M. Bradyarrhythmias. *Springer.* Published online 1976:305-319. doi:10.1007/978-1-60761-161-5
  21. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradyarrhythmias and Conduction Blocks. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2012;65(7):656-667. doi:10.1016/j.rec.2012.01.027
  22. Haghjoo M. *Chapter 13 - Tachyarrhythmias.* Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/B978-0-323-51149-0.00013-4
  23. Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. Arrhythmia in COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(9):1430-1435. doi:10.1007/s42399-020-00454-2
  24. Heart IJC, Sattar Y, Ullah W, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology , cellular pathogenesis , clinical manifestations and management. *IJC Hear Vasc.* 2020;29:100589.  
doi:10.1016/j.ijcha.2020.100589
  25. Dherange P, Lang J, Qian P, et al. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193-1204.  
doi:10.1016/j.jacep.2020.08.002

26. Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(2):1-9.
27. Kochav SM, Coromilas E, Nalbandian A, et al. Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13:579-585.  
doi:10.1161/CIRCEP.120.008719
28. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID- 19. *Am J Emerg Med.* 2020;41:96-103.
29. Sanchis-gomar F, Perez-quilis C, Lavie CJ. Should atrial fibrillation be considered a cardiovascular risk factor for a worse prognosis in COVID-19 patients ? *Eur Heart J.* 2020;0:1-2.  
doi:10.1093/eurheartj/ehaa509
30. Mind ONMY. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation. *Circulation.* 2020;142:7-9.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293
31. Skelton VA. Torsades de Pointes in Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;35:954-955.
32. Roden DM, Harrington RA. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation.* 2020;141:906-907. doi:10.1002/jat.3074
33. Yamin M, Demili AU. Prevention of Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Death in COVID-19 Patients. *Indones J Intern Med.* 2019;52(3):290-296.
34. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP. COVID-19 and cardiac arrhythmias : a global perspective on

- arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59:329-336.
35. Russo V, Rago A, Carbone A, et al. Atrial Fibrillation in COVID-19 : From Epidemiological Association to Pharmacological Implications. *Wolter Kluwer Heal.* 2020;76(2):138-145.
36. Martínez-rubio A, Ascoeta S, Taibi F, Soldevila JG. COVID-19 Coronavirus Disease 2019 and Cardiac Arrhythmias. *Eur Cardiol Rev.* Published online 2020.

## INDEKS

---

### A

ablasi kateter · 94, 103  
antiaritmia · 68, 87, 96, 99, 102, 103  
antikoagulasi · 18, 100  
antitrombotik · 32  
antivirus · viii, 29, 45, 48, 80, 85, 94, 95,  
96, 99, 102, 104  
aritmia · vi, vii, viii, xi, 1, 2, 3, 13, 15, 16,  
17, 19, 38, 39, 40, 41, 42, 52, 59, 61,  
63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73,  
75, 78, 79, 80, 83, 84, 85, 87, 88, 91,  
92, 96, 102, 103, 106, 109, 115, 116,  
126  
atrial fibrilasi · vii, viii, ix, 2, 16, 39, 41, 55,  
59, 61, 69, 70, 76, 77, 78, 95, 96, 98,  
99, 101, 107  
Atrial fibrilasi · vii, viii, 16, 41, 61, 62, 75,  
78, 95  
azitromisin · ix, 17, 18, 41, 42, 80, 83, 84,  
86, 87, 88, 90, 91, 102, 105, 109

---

### B

Bradikardia · iii, 53

---

### C

cedera · vi, viii, ix, 1, 2, 13, 15, 18, 20, 23,  
24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 38,  
40, 41, 51, 72, 75, 78, 79, 81, 94, 110  
*Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) ·  
1  
COVID-19 · i, ii, iii, v, vi, vii, viii, ix, x, xi, 1,  
2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,  
18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,  
28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,  
39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 49, 50,  
51, 52, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73,  
74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83,

84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94,  
95, 97, 98, 99, 102, 103, 106, 107, 108,  
109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 118,  
119, 120, 121, 125

---

### D

diabetes · 14, 61  
disfungsi · viii, xi, 5, 9, 14, 18, 21, 24, 27,  
33, 40, 48, 51, 52, 54, 67, 72, 73, 75,  
88, 92, 93  
Disfungsi · 35, 54, 55, 125

---

### E

Elektrokardiogram · 17, 26

---

### G

Gastrointestinal · 13  
gejala · x, 4, 5, 11, 12, 13, 16, 22, 26, 37,  
41, 43, 44, 47, 50, 51, 59, 63, 75, 92,  
93, 96, 110, 111, 112, 125, 127  
gelombang · vii, ix, 27, 55, 56, 57, 58, 61,  
62, 63, 65, 67, 83  
Ginjal · 13

---

### H

Hepar · 13, 125  
hidroksiklorokuin · ix, x, 17, 41, 42, 80, 83,  
84, 85, 86, 93, 96, 102, 106, 109, 110,  
111, 112  
hipertiroidisme · 61

---

**I**

infeksi · v, vi, viii, ix, xi, 1, 4, 5, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 27, 31, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 46, 50, 52, 65, 66, 67, 69, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 91, 92, 93, 94, 100, 102, 106, 109, 115, 125  
inflamasi · vi, viii, ix, 1, 10, 11, 15, 16, 18, 22, 24, 27, 30, 34, 36, 38, 40, 41, 43, 45, 46, 48, 50, 51, 52, 65, 67, 71, 72, 76, 78, 79, 81, 99, 115  
intervensi · 31, 32, 82  
intubasi endotrakeal · 73

---

**J**

Jantung · iii, 13, 14, 33, 64, 119

---

**K**

kardiogenik · viii, 1, 13, 15, 19, 21, 26, 29, 74, 112  
Klorokuin · 20, 42, 84, 85, 105  
komplikasi · vi, 2, 3, 5, 12, 14, 21, 39, 43, 46, 51, 52, 69, 115, 116

---

**M**

manajemen terapeutik · 100  
manifestasi · 1, 2, 15, 19, 22, 33, 38, 65

---

**N**

Neurologi · 13, 127

---

**O**

obesitas · 14, 61

---

**P**

pasien · v, vi, viii, ix, x, xi, 1, 2, 3, 4, 5, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 56, 62, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 116  
Pasien · 2, 4, 5, 11, 15, 16, 21, 32, 36, 40, 48, 49, 68, 73, 79, 86, 92, 94, 108  
penyakit · vi, x, 1, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 21, 22, 24, 27, 30, 32, 33, 35, 37, 38, 46, 49, 51, 54, 56, 61, 62, 65, 75, 76, 79, 89, 92, 93, 97, 102, 105, 110, 111, 115, 126, 127, 129  
Penyakit kardiovaskular · 1, 10, 15, 127  
Prevalensi · iii, 21, 22, 43, 55, 56

---

**R**

respon · v, vii, 8, 12, 16, 24, 30, 38, 40, 62, 72, 102  
retrospektif · 21, 33, 40, 43, 72, 79

---

**S**

serangan jantung · 2  
Sindrom · iii, vii, 53, 55, 75, 94, 107, 127  
sinus · vii, viii, xi, 26, 39, 40, 53, 54, 55, 56, 59, 69, 71, 72, 73, 74, 92, 93, 96, 99  
Spektrum · vii, 5, 13, 58  
Supraventrikular · 59

---

**T**

Takikardi · 59  
Tromboemboli · 13  
trombosis · vi, viii, 13, 30, 35, 43, 46, 72

---

**V**

virus · v, viii, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14,  
15, 23, 25, 28, 30, 34, 35, 38, 41, 45,

48, 51, 52, 65, 66, 71, 75, 76, 79, 80,  
96, 103, 125, 126, 127  
Virus · v, 1, 6, 8, 9, 128

## GLOSARIUM

**Azitromisin** adalah Obat antibiotik generik golongan makrolida yang aktivitasnya terhadap bakteri gram positif dan gram negatif.

**COVID-19** adalah Penyakit infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome virus corona 2* (SARS-CoV-2), atau yang sering disebut virus Corona.

**Disfungsi** adalah kekurangan atau kehilangan fungsi normal

**Eksaserbasi** adalah kondisi di mana gejala PPOK seseorang menjadi memburuk

**Elektrodiogram** adalah Teknik yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi saraf dan otot dengan cara merekam aktivitas listrik yang dihasilkan oleh otot skeletal. Ini merupakan tes penting yang digunakan untuk mendiagnosis kelainan otot dan saraf

**Hepar** adalah kelenjar terbesar di dalam tubuh, terletak dalam rongga perut sebelah kanan, tepatnya di bawah diafragma

**Infeksi** adalah kondisi disebabkan oleh adanya serangan dan perkembangbiakan mikroorganisme seperti bakteri, virus, dan parasit yang pada dasarnya tidak berasal dari dalam tubuh.

**Infiltrasi** adalah peristiwa atau proses masuknya air ke dalam tanah, umumnya (tetapi tidak mesti) melalui permukaan tanah dan secara vertikal. Pada beberapa kasus, air dapat masuk melalui

jalur atau rekahan tanah, atau gerakan horizontal dari samping, dan lain sebagainya

**Inflamasi** adalah Reaksi kekebalan alami yang dimiliki tubuh untuk melawan berbagai serangan penyakit atau mikroorganisme jahat

**Komplikasi** adalah Penyakit yang muncul karena adanya efek dari penyakit tertentu yang ada pada tubuh.

**Long QT syndrome** adalah pemanjangan repolarisasi ventrikel abnormal yang meningkatkan risiko aritmia maligna, yaitu *torsade de pointes* dan ventrikel fibrilasi, yang dapat menyebabkan kematian

**Morfologi** adalah ilmu biologi yang mempelajari tentang karakteristik tumbuhan.

**Mutasi** adalah Perubahan yang terjadi pada urutan nukleotida.

**Neurologi** adalah Cabang ilmu dalam bidang kedokteran yang berfokus pada otak dan sistem saraf

**Patofisiologi** adalah cabang ilmu yang mempelajari penyakit-penyakit yang disebabkan oleh kelainan fisiologi tubuh.

**Penyakit kardiovaskular** adalah Suatu kondisi di mana terdapat adanya gangguan pada jantung dan pembuluh darah. Gangguan fungsi yang dialami oleh jantung dan pembuluh darah ini merupakan penyebab utama seseorang mengalami penyakit jantung dan stroke.

**Protease** adalah salah satu kelompok enzim yang banyak digunakan dalam bidang industri. Protease merupakan enzim yang berfungsi menghidrolisis ikatan peptida pada protein menjadi oligopeptida dan asam amino.

**Sel inang virus** adalah organisme yang menampung *virus*, parasit, partner mutualisme, atau partner komensalisme, umumnya dengan menyediakan makanan dan minuman

**Sindrom** adalah kumpulan dari beberapa tanda dan gejala klinis yang sering berhubungan dan muncul bersamaan, serta diasosiasikan dengan penyakit atau gangguan kesehatan tertentu

**Sinus Takikardia** adalah kondisi detak jantung yang tidak beraturan dan lebih cepat dari normal, yakni di atas 100 detak per menit pada orang dewasa.

**Virus** adalah organisme mikroskopik (super kecil) yang tersebar di berbagai penjuru dunia dan cenderung bersifat parasit

## TENTANG PENULIS



**dr. Djallalluddin, M.Kes, PKK, SpPD, KKV, FINASIM**, penulis lahir tempat lahir di Grobogan, Jawa Tengah. Penulis tinggal di Jalan Libra Raya 22, Bumi Cahaya Bintang, Kota Banjarbaru, Kalimantan Selatan. Penulis menempuh pendidikan di SD Mangunrejo 1 tahun 1980, SMPN Wirosari tahun 1983, SMA 3 Semarang tahun 1986. Sarjana Fakultas Kedokteran UNDIP tahun 1994, Kedokteran Keluarga tahun 2000, serta Magister Epidemiologi FK UGM 2000.

Penulis menempuh Spesialis 1 ilmu penyakit dalam FKUNDIP 2009, Subspesialis/Sp2 kardiovaskular-Ilmu Penyakit Dalam FK UI/RSCM. Dalam karir pekerjaannya, penulis menjadi Dokter PKU Gubug, Dokter di RS FMC Bogor, Dokter di RSI Banjarmasin, Dokter PTT di Propinsi Jawa Tengah tahun 1996-1998, Dosen bagian IKM FK Unlam tahun sejak 1999, serta Dosen Bagian Ilmu Penyakit dalam FK UNLAM 2009 sampai sekarang.



**dr. Lingga Suryakusumah, Sp. PD**, penulis lahir di Bandung, 19 April 1987. Penulis tinggal di Jalan STM No. 5 RT 3 RW 5, Banjarbaru Utara, Kelurahan Komet, Banjarbaru, Kalimantan Selatan. Penulis memiliki alamat e-mail linggasurya\_dr@yahoo.com, dan nomor Handphone 081256571555.

Penulis menempuh pendidikan di TK Ariyandini Bandung (lulus tahun 1993), SD Negeri Karang Paulang I Bandung (lulus tahun 1999), SLTP Negeri 2 Banjarbaru (lulus tahun 2002), SMAN 1 Banjarbaru (lulus tahun 2005), Sarjana Kedokteran FK UNLAM Banjarmasin (lulus tahun 2010), Dokter FK ULM Banjarmasin (lulus tahun 2012). Penulis juga menempuh pendidikan SP1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, lulus tahun 2020.

Dalam karir pekerjaannya, penulis menjadi Dokter BLUD RSUD Ulin – Staf pengajar Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK ULM (2020-sekarang), RS TK III Dr. Soeharsono Banjarmasin (2021), RS Islam Sultan Agung Banjarbaru (2021)



**dr. Anggarda Kristianti Utomo**, penulis lahir di Dili, Timor Timur, tanggal 1 September 1988. Penulis merupakan putri dari Bapak Mursito Utomo dan Ibu Rusipah. Penulis menempuh pendidikan di SD Negeri 1 Salatiga, lalu di SMP Negeri 1 Salatiga, kemudian di SMA Negeri 1 Salatiga. Penulis memperoleh gelar Sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (lulus tahun 2009), dan Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (Lulus tahun 2011).



**dr. Indra Maulana Sulaeka**, penulis lahir di Banjarmasin, 2 November 2021. Penulis tinggal di Jalan P. Hidayatullah Kom. Triwijaya Residence Jalur I No.10, Banjarmasin, Kalimantan Selatan. Penulis menempuh pendidikan di SDN Teluk Dalam 4 Banjarmasin, SMPN 2 Banjarmasin, SMAN 1 Banjarmasin, lalu Pendidikan Dokter Umum di Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat (lulus tahun 2009).