

TESIS

**ANALISIS *SURVIVAL* PADA PASIEN COVID-19 DENGAN ARITMIA
DI MAKASSAR**

***SURVIVAL ANALYSIS IN COVID-19 PATIENTS WITH
ARRHYTHMIAS IN MAKASSAR***



Oleh:

ANDREA WAHYU YOGASUSANTO

**DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS *SURVIVAL* PADA PASIEN COVID -19 DENGAN ARITMIA
DI MAKASSAR**

***SURVIVAL ANALYSIS IN COVID-19 PATIENTS WITH
ARRHYTHMIAS
IN MAKASSAR***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis
Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disusun dan Diajukan oleh

**ANDREA WAHYU YOGASUSANTO
C165172003**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH
DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS
ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN COVID-19 DENGAN ARITMIA
DI MAKASSAR

ANDREA WAHYU YOGASUSANTO

NIM C165172003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp. JP (K)

NIP. 19450620 197602 1001

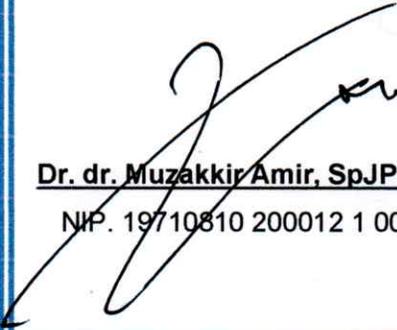
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Khalid Shaleh, Sp. PD KKV

NIP. 19610404 198612 1001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS
ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN COVID-19 DENGAN ARITMIA
DI MAKASSAR

ANDREA WAHYU YOGASUSANTO

NIM C165172003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 29 Desember 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp. JP (K)

NIP. 19450620 197602 1001

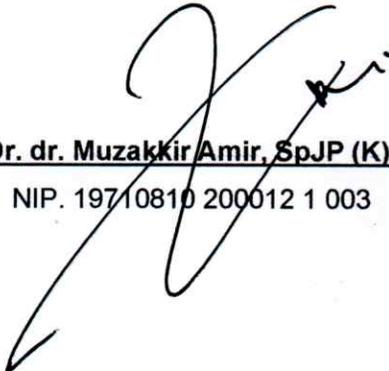
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Khalid Shaleh, Sp. PD KKV

NIP. 19610404 198612 1001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi Dan
Kedokteran Vaskular,



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

NIP. 19680708 199903 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andrea Wahyu Yogasusanto
Nomor Induk Mahasiswa : C 165 172 003
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya yang berjudul

ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN COVID -19 DENGAN ARITMIA DI MAKASSAR

Adalah hasil karya tulisan sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Maret 2023

Yang menyatakan,




Andrea Wahyu Yogasusanto

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

pada Tanggal 29 Desember 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No.262/UN4.6.1/KEP/2023, tanggal 05 Januari 2023

Ketua : Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP(K)

Anggota : 1. Dr. dr. Khalid Shaleh, Sp. PD, KKV
2. Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp. JP (K)
3. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. JP (K)
4. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan Kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya, serta shalawat dan salam untuk junjungan kita Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Analisis *Survival* pada Pasien Covid -19 dengan Aritmia di Makassar”. Tesis ini disusun untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat wawasan dan pengetahuan bagi pembaca. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dan kontribusi dari berbagai pihak, maka penulisan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP(K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Khalid Shaleh, Sp. PD, KKV sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada Dr.dr. Muzakkir Amir Sp.JP(K), Dr.dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P (K)) yang banyak memberikan masukan dan bimbingan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Departement Kardiologi dan kedokteran vaskular Dr.dr. Abdul Hakim Alkatiri Sp.JP (K) dan Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K), Penasihat akademik penulis dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV beserta

seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar: Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, Sp.JP, dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K), dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K), dr. Az Hafid Nashar, SpJP (K), dr. Fadhillah Maricar, Sp. JP (K), dr. Boogie Putra Palinggi, Sp. JP, dr. Amelia Ariendanie, Sp. JP yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular UNHAS atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
3. Istri tercinta dr.Cherylia Primadita beserta anak-anak terkasih Liana Fathina Aftani, Haidar Syathir Alvaronizam, Nailah Azrina Shafana yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa, kesabaran dan pengertiannya yang luar biasa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
4. Kedua orang tua penulis H. Jajang Usup dan Hj.Eti Hermawati, SPd, MPd serta kedua mertua penulis Ir. H. Wachyudin Fauzi dan Alm Hj. Anita Mekargumilang yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan.
5. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
6. Sahabat-sahabat PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular angkatan Januari 2018 atas dukungan, semangat, tawa-canda, dan kerjasamanya selama suka duka proses pendidikan.

7. Teman sejawat PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi perkembangan Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, serta memohon maaf atas segala kekurangan dari tesis ini.

Makassar, 2 Maret 2023

Andrea Wahyu Yogasusanto

ABSTRAK

Andrea Wahyu Yogasusanto. **Survival Analisis pada Pasien Covid-19 dengan Aritmia di Makassar**

(dibimbing oleh Ali Aspar Mappahya, Khalid Saleh, Muzakkir Amir, Andi Alfian Zainuddin, Irawaty Djaharuddin)

Latar Belakang: Aritmia jantung dilaporkan terjadi pada hampir 17% pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Mekanisme yang mendasari aritmia jantung pada COVID-19 bersifat multifaktorial dan tidak sepenuhnya dipahami. Dalam penelitian ini akan disoroti mengenai kejadian, faktor risiko, dan patofisiologi perkembangan aritmia pada pasien dengan COVID-19 yang dikaitkan dengan severitas infeksi dan luaran klinisnya.

Metode: Studi ini adalah studi observational prospective cohort. Data-data klinis (riwayat, pemeriksaan fisik, EKG, CT-scan atau foto thorax) yang dibutuhkan diambil selama perawatan rumah sakit. Pasien diikuti hingga akhir rawat inap, severitas infeksi yang dicatat dalam penelitian ini adalah derajat terberat yang pernah dialami pasien selama periode rawat inap. Rekaman EKG yang menunjukkan aritmia diambil saat pasien pertama kali masuk rumah sakit dan saat terdiagnosis Covid-19. Analisis survival dengan gambaran kurva Kaplan-Meier disertai dengan log-rank p value serta Cox-regression analisis dengan Hazard Ratio (95% Confidence Interval) digunakan dalam mengolah data penelitian ini.

Hasil: Telah dikumpulkan total 90 sampel yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini. Pasien dengan hipertensi lebih cenderung untuk mengalami aritmia onset baru dibandingkan kelompok pasien tanpa hipertensi (46.8% vs. 19.2%, $p=0.018$). Sepsis dan renal disease merupakan komorbid yang memiliki hubungan signifikan dengan severitas covid-19 ($p=0.036$ dan $p=.012$). Pasien yang memiliki riwayat aritmia sebelumnya lebih sering terjadi gagal jantung kongestif dan penyakit jantung katup ($p=0.002$ dan $p=0.001$). Nilai neutrofil, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), D-Dimer, dan prokalsitonin lebih tinggi pada kelompok pasien dengan Covid-19 derajat berat, dibandingkan mereka dengan Covid-19 yang tidak berat ($p<0.05$). Risiko terjadinya aritmia onset baru lebih tinggi pada pasien dengan Covid-19 berat (severe) dibandingkan dengan dengan yang tidak berat (non-severe) (87.1% vs. 62.7% ($p=0.015$)). Terdapat hubungan yang signifikan antara severitas covid-19 dengan luaran klinis berupa kematian di rumah sakit, kebutuhan akan perawatan ICU, dan lama perawatan ($p<0.05$). Pasien dengan new onset arrhythmia memiliki angka kematian (saat di rumah sakit) yang lebih tinggi (39.1%) dibandingkan dengan pasien yang sebelumnya sudah menderita aritmia (11.5%; $p = 0.012$). Multivariable cox-regression analysis mendapatkan faktor-faktor yang berhubungan secara independen dengan kematian pasien Covid-19 yang disertai aritmia di rumah sakit, adalah: severitas Covid-19 [HR 24.0 (6.0 – 96.1), $p<0.001$], diagnosis infark miokard akut [HR 4.3 (1.2 – 15.3), $p=0.024$], dan sepsis [HR 4.8 (1.3 – 17.9), $p=0.020$].

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian aritmia dengan severitas Covid-19. Dari hasil penelitian ini, didapatkan bahwa risiko terjadinya aritmia onset baru lebih tinggi pada pasien dengan Covid-19 berat (severe) dibandingkan dengan dengan yang tidak berat (non-severe). Berdasarkan analisis log-rank (mantel-cox), tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam hal survival dan kebutuhan akan perawatan ICU antara pasien Covid-19 berdasarkan onset aritmia. Perlu dilakukan suatu penelitian lanjutan untuk mengetahui hubungan sebab-akibat antara severitas COVID-19 dengan insidensi aritmia.

Kata Kunci : Survival analysis, Covid-19, Aritmia

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN SYARAT GELAR	ii
LEMBAR PERSETUJUAN DEKAN	iii
LEMBAR PERSETUJUAN DEPARTEMEN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	v
LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	1
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Hipotesis Penelitian	2
1.5 Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Epidemiologi COVID-19	4
2.2 Virologi SARS-CoV2	5
2.3 Klinis <i>Corona Virus Disease</i> 2019 (COVID-19)	9
2.4 Komplikasi Kardiovaskular pada COVID-19	15
2.5 Aritmia	16
2.6 Aritmia pada COVID-19	21
2.7 Mekanisme Aritmia pada COVID-19	24
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	32
3.1 Kerangka Teori	32
3.2 Kerangka Konsep	33
BAB IV METODE PENELITIAN	34
4.1 Rancangan Penelitian	34
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	34

4.3 Populasi Penelitian.....	34
4.4 Sampling	34
4.5 Perkiraan Jumlah Sampel.....	34
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
4.7 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	35
4.8 Alur Penelitian	35
4.9 Cara Kerja.....	35
4.10Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	36
4.11Pengolahan Data dan Analisis Data.....	36
4.12Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	38
BAB V HASIL	39
5.1 Hasil.....	34
BAB VI PEMBAHASAN DAN DISKUSI	55
DAFTAR PUSTAKA	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Coronavirus dan struktur penyusunnya	6
Gambar 2. Ilustrasi menunjukkan mekanisme yang diusulkan untuk masuknya sel SARS-CoV 2 dan aktivasi sistem kekebalan	7
Gambar 3. . Ilustrasi skema efek virus SARS-CoV-2 dan badai sitokin yang diaktifkan virus serta perannya dalam perkembangan ARDS dan kegagalan multiorgan (MOF)	8
Gambar 4. Manifestasi klinis COVID-19 pada manusia	10
Gambar 5. Gambar rontgen dada (A) dan tomografi terkompulasi dada aksial (B) dari seorang pria berusia 52 tahun yang terinfeksi penyakit coronavirus 2019	15
Gambar 6. Spektrum klinis ACoVCS	16
Gambar 7. Mekanisme yang berbeda dari aritmia	19
Gambar 8. Aritmia dihasilkan dari perubahan dalam pembentukan impuls dan / atau konduksi impuls	20
Gambar 9. Manifestasi aritmia COVID-19 dan kemungkinan mekanismenya	23
Gambar 10. Mekanisme aritmia jantung pada COVID-19. COVID-19 coronavirus disease-2019	26
Gambar 11. Tiga fase infeksi SARS-CoV-2.....	27
Gambar 12. Faktor risiko dan patofisiologi terkait aritmia pada pasien kritis dengan COVID-19.	27
Gambar 13. Kerangka Teori	32
Gambar 14. Kerangka Konsep.	35
Gambar 5.1. Hubungan antara onset aritmia dan severitas Covid-19.....	46
Gambar 5.2. Distribusi jenis aritmia berdasarkan severitas Covid-19.....	49
Gambar 5.3. Kurva Kaplan-Meier (<i>survival analysis</i>) berdasarkan severitas Covid-19	50
Gambar 5.4. Kurva Kaplan-Meier (<i>survival analysis</i>) berdasarkan onset aritmia	51
Gambar 5.5. Kurva Kaplan-Meier kebutuhan akan perawatan ICU berdasarkan severitas Covid-19	52
Gambar 5.6. Kurva Kaplan-Meier kebutuhan akan perawatan ICU berdasarkan onset aritmia.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit	11
Tabel 2. Aritmia yang umum terjadi	17
Tabel 3. Mekanisme terjadinya Aritmia	21
Tabel 4. Aritmia yang terkait dengan obat COVID-19.....	28
Tabel 5.1. Karakteristik baseline sampel berdasarkan severitas COVID-19	41
Tabel 5.2. Karakteristik baseline sampel berdasarkan onset aritmia.....	42
Tabel 5.3. Komorbiditas sampel berdasarkan severitas COVID-19.....	43
Tabel 5.4. Komorbiditas sampel berdasarkan onset aritmia	44
Tabel 5.5. Hasil laboratorium berdasarkan severitas COVID-19.....	45
Tabel 5.6. Hubungan onset aritmia dan severitas Covid-19	46
Tabel 5.7. Luaran klinis pasien berdasarkan severitas COVID-19.....	47
Tabel 5.8. Luaran klinis pasien berdasarkan onset aritmia.....	48
Tabel 5.9. <i>Univariable and multivariable Cox-regression analyses</i> dengan kematian di rumah sakit sebagai luaran klinis	54

DAFTAR SINGKATAN

ACS	: Acute coronary syndrome
ACE2	: Angiotensin-converting enzyme 2
ACoVCS	: Acute coronavirus cardiovascular syndrome
AF	: Atrial fibrillation
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
CAD	: Coronary Arterial Disease
CHF	: Chronic Heart Failure
CI	: Confidence Interval
COVID-19	: Coronavirus disease of 2019
CRP	: C-reactive protein
CVD	: Cerebrovaskuler disease
DM	: Diabetes Melitus
ECG	: Electrocardiogram
EKG	: Elektrokardiogram
IL	: Interleukin
MMPs	: Matrix metalloproteinases ()
NLR	: Neutrophil-Lymphocyte Ratio
NSTE-ACS	: Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome
NSTEMI	: Non ST-segment elevation myocardial infarction
OR	: Odds ratio
PCT	: Procalcitonin
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SKA	: Sindrom Koroner Akut
STEMI	: ST- segment elevation myocardial infarction
SARS-CoV	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus
TMPRSS2	: Transmembrane serine protease 2
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UAP	: Unstable Angina Pectoris
WBC	: White blood cell

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

COVID-19 pertama kali teridentifikasi pada Desember 2019 di Wuhan, Cina dan saat ini telah menjadi pandemi yang menjadi masalah di seluruh dunia. Pada 11 Maret 2020, WHO telah secara formal mengumumkan COVID-19 sebagai sebuah pandemi, dan COVID-19 telah menyebabkan angka kematian yang signifikan dengan angka infeksi yang terus meningkat secara eksponensial. Penyakit ini awalnya dikenali menyebabkan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dengan manifestasi terminal gagal nafas. (Jin et al., 2020, Lu et al., 2020) Namun, observasi lebih lanjut pada beberapa pasien menunjukkan adanya progresi ke arah gangguan sistemik dan *multi-organ failure*. COVID-19 telah menimbulkan berbagai spektrum fenotipe yang luas (Karimzade et al., 2020).

Aritmia jantung dilaporkan terjadi pada hampir 17% pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Fibrilasi atrium, atrial flutter, takikardia supraventrikular, torsades de pointes, takikardia/fibrilasi ventrikel, dan blok atrioventrikular derajat tinggi semuanya telah dilaporkan pada COVID-19, tetapi insidennya tidak diketahui. Mekanisme yang mendasari aritmia jantung pada COVID-19 bersifat multifaktorial dan tidak sepenuhnya dipahami, tetapi termasuk cedera miokard, aktivasi sistem kekebalan yang berlebihan (badai sitokin) dan perpanjangan QT yang diinduksi obat. (Taqi, 2016)

Tingkat keparahan penyakit pada infeksi SARS-CoV-2 berkisar dari penyakit asimtomatik atau ringan hingga akut, terkadang gagal pernapasan hipoksemia berat dan kegagalan organ multisistem, yang memerlukan rawat inap atau perawatan di unit perawatan intensif (ICU). Kombinasi infeksi berat, hipoksia, sepsis, dan/atau ketidakstabilan hemodinamik membuat pasien COVID-19 rentan terhadap cedera miokard dan aritmia yang berpotensi berbahaya. Dalam tinjauan naratif singkat ini, penulis menyoroti kejadian, faktor risiko, dan patofisiologi perkembangan aritmia pada pasien dengan COVID-19 yang dikaitkan dengan severitas infeksi dan luaran klinisnya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana distribusi jenis aritmia pada pasien Covid-19?
2. Bagaimana gambaran survival analisis pada pasien Covid-19 dengan aritmia?
3. Apakah terdapat perbedaan survival analisis pada pasien Covid-19 dengan aritmia onset baru dibandingkan dengan pasien yang memiliki riwayat aritmia sebelumnya?
4. Apakah terdapat hubungan antara severitas infeksi dengan luaran klinis pasien COVID-19 dengan aritmia?
5. Faktor-faktor apa sajakah yang berpengaruh pada *survival* dan kematian pada pasien Covid-19 dengan aritmia?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

- Mengetahui gambaran *survival analysis* pada pasien Covid-19 yang disertai aritmia, dengan luaran klinis meninggal di rumah sakit dan perawatan ICU.
- Mengetahui faktor-faktor yang secara independen berpengaruh pada *survival* dan kematian pasien Covid-19 dengan aritmia.

2. Tujuan Khusus

- Mengetahui perbedaan karakteristik dasar pasien Covid-19 dengan aritmia, berdasarkan severitas infeksi dan onset aritmia
- Mengetahui perbedaan sebaran komorbid pasien Covid-19 dengan aritmia, berdasarkan severitas infeksi dan onset aritmia
- Mengetahui perbedaan biomarker (laboratorium) pasien Covid-19 dengan aritmia, berdasarkan severitas infeksi
- Mengetahui distribusi aritmia berdasarkan severitas infeksi Covid -19
- Mengetahui hubungan antara severitas infeksi dengan kejadian aritmia onset baru pada pasien Covid-19
- Mengetahui apakah terdapat hubungan antara severitas infeksi dengan luaran klinis (*in-hospital mortality*, *length of stay*, perawatan ICU) pada pasien COVID-19 dengan aritmia.
- Mengetahui seberapa besar hubungan (Hazard Ratio) antara severitas infeksi dengan luaran klinis pasien.

1.4 Hipotesis Penelitian

Pasien Covid-19 yang disertai aritmia onset baru dengan severitas infeksi lebih berat memiliki luaran klinis yang lebih buruk.

1.5 Manfaat Penelitian

- Pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas pengetahuan mengenai aritmia dalam memprediksi severitas COVID-19

- Komponen dalam usaha penurunan angka mortalitas dan morbiditas COVID-19

Penelitian ini dapat memberikan hasil yang membantu dalam proses penatalaksanaan pasien COVID-19. Aritmia pada pasien Covid-19 dapat dijadikan prognosis severitas penyakit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi COVID-19

Kemunculan suatu kelompok penderita pneumonia berat dengan etiologi yang tidak diketahui di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir tahun 2019 merupakan awal pandemi *coronavirus disease-19* (COVID-19). Salah satu jenis novel coronavirus dengan istilah *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) telah diisolasi dari sampel saluran nafas bagian bawah penderita pneumonia berat dan dikonfirmasi sebagai agen penyebab. Penyakit infeksi dengan SARS-CoV-2 sebagai penyebab diberi istilah sebagai *coronavirus disease-19* (COVID-19) oleh *World Health Organization (WHO)*. COVID-19 menyebar dengan cepat.

Beberapa saat setelah kemunculan COVID-19 di Wuhan, COVID-19 menyebar dengan cepat ke 114 negara dan menyebabkan kematian sebanyak 4.000 jiwa hingga awal bulan Maret 2020. WHO mencetuskan COVID-19 sebagai pandemik pada 11 Maret 2020 (WHO, 2021). Data terbaru mencatat bahwa kasus COVID-19 telah mencapai angka 28.343.754 dan menyebabkan 914.123 kematian di seluruh dunia. Angka tersebut diperkirakan akan terus bertambah (WHO, 2021). Angka tersebut diperkirakan akan terus bertambah. Total *case-fatality rate* diperkirakan mencapai 4,5%. Beberapa negara seperti Italia, Spanyol, Amerika Serikat, Jerman, Iran, dan Prancis mengalami peningkatan kasus terbanyak. Negara dengan kasus terbanyak di seluruh dunia meliputi Cina (24,6%), Italia (17,8%), Amerika Serikat (9,5%), Spanyol (8,6%), dan Jerman (7,5%). Beberapa Negara tercatat sebagai penyumbang rasio total kematian tertinggi antara lain Italia (9,3%), Iran (7,8%), dan Spanyol (6,0%) (Lu et al., 2020).

Pada tanggal 30 Januari 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)* atau Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD). Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (Kemenkes, 2020). Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus konfirmasi. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Pada tanggal 13 April 2020, telah dikeluarkan Keputusan Presiden Nomor 12 Tahun 2020 tentang Penetapan COVID-19 sebagai Bencana Nasional (Kemenkes, 2020).

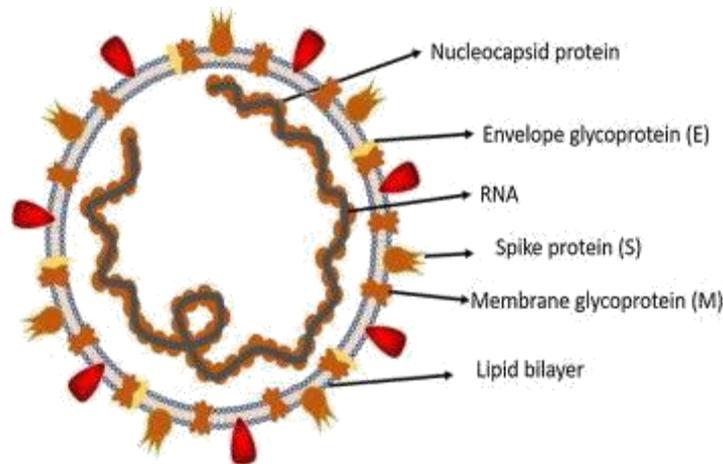
Berikut merupakan kelompok pasien yang memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi SARS-CoV-2: (Kemenkes, 2020)

1. Pasien lanjut usia, terutama laki-laki lanjut usia
2. Pasien dengan penyakit komorbid kronis seperti penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, diabetes, dan kanker
3. Pasien dengan koinfeksi bakteri dan jamur

Sementara itu anak-anak memiliki risiko terinfeksi SARS-CoV-2 lebih kecil dibandingkan dewasa dengan gejala yang lebih ringan dan prognosis yang lebih baik. (Harapan et al., 2020)

2.2 Virologi SARS-CoV-2

Etiologi COVID-19 adalah SARS-CoV-2 yang termasuk dalam golongan *coronavirus*. *Coronavirus* merupakan virus yang memiliki *ribonucleic acid* (RNA) rantai tunggal dengan ukuran diameter 80-220 nm. Bagian *envelope* virus memiliki struktur seperti duri dengan ukuran 20 nm. Struktur tersebut memberikan gambaran seperti gambaran *corona* pada matahari jika dilihat menggunakan mikroskop elektron. Virus ini memiliki genom terbesar diantara virus RNA lain. *Coronavirus* merupakan virus dari subfamili *coronavirinae*, famili *coronaviridae*, dan ordo *nidovirales*. Subfamili tersebut terbagi dalam empat genera, yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*. Diantara beberapa tipe *coronavirus*, terdapat enam tipe *coronavirus* dengan potensi menyebabkan penyakit pada manusia, empat diantaranya merupakan penyebab penyakit endemik pada manusia. (Su Eun Park, 2020) *Coronavirus* terdiri dari sejumlah komponen penyusun virus. Komponen tersebut dimulai dari *nucleoprotein* (N), *viral envelope* (E), protein matriks (M), dan protein struktural (S). *Nucleoprotein* (N) merupakan komponen pembungkus RNA sehingga menjadi suatu struktur melengkung dan berbentuk tubular yang disebut *nucleocapsid*. Struktur *nucleocapsid* kemudian dibungkus oleh *viral envelope*. Protein matriks menempel di sepanjang struktur *envelope* tersebut. Selain protein matriks, protein struktural juga terdapat di sekeliling *viral envelope*. Protein struktural memberikan bentuk “*spike*” pada permukaan virus. Protein struktural merupakan target antibodi pada proses netralisasi. *Coronavirus* memiliki lima jenis gen esensial untuk transkripsi keempat protein penyusun virus serta replikasinya. Selain beberapa komponen tersebut, beberapa *betacoronavirus* memiliki hemagglutinin esterase (Su Eun Park, 2020). Gambaran ilustrasi struktur *coronavirus* dapat dilihat pada gambar berikut.



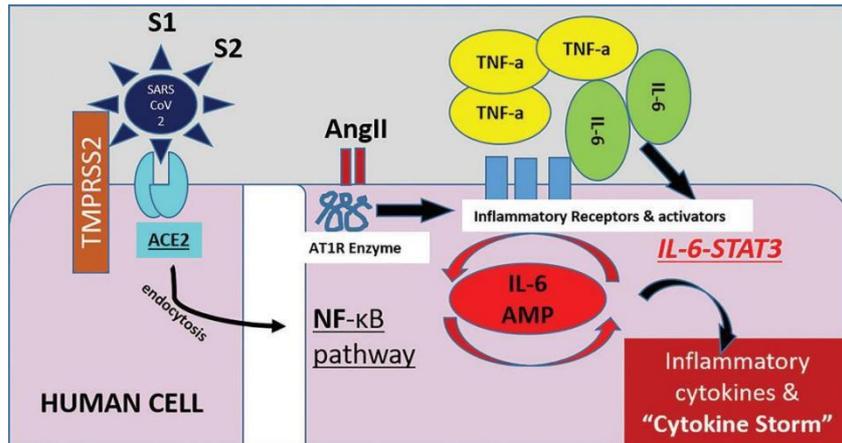
Gambar 1. *Coronavirus* dan struktur penyusunnya (Shereen et al., 2020)

Genom SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 merupakan *betacoronavirus* yang berbeda dengan SARS-CoV lain. Rantai nukleotida pada SARS-CoV-2 memiliki kesamaan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV sebesar 79,0% dan 51,8% secara berturut-turut. Selain kedua jenis virus tersebut, SARS-CoV-2 juga diketahui memiliki ciri-ciri identik dengan *SARS-like coronavirus* pada kelelawar (*bat-SL-CoVZC45*) sebesar 87,6%-89%. Perhitungan tersebut dilakukan berdasarkan analisis *phylogenetic*. (Duan, 2020)

Berdasarkan penelitian terhadap genom virus, kelelawar dianggap sebagai inang bagi SARS-CoV-2, walaupun inang perantara SARS-CoV-2 belum diketahui. Beberapa data menunjang hipotesis bahwa SARS-CoV-2 merupakan hasil evolusi *coronavirus* pada mamalia berperan sebagai inang perantara. Pada MERS-CoV, inang utama MERS-CoV adalah unta, tetapi virus tersebut juga diduga merupakan evolusi dari *coronavirus* pada kelelawar. (Su Eun Park, 2020).

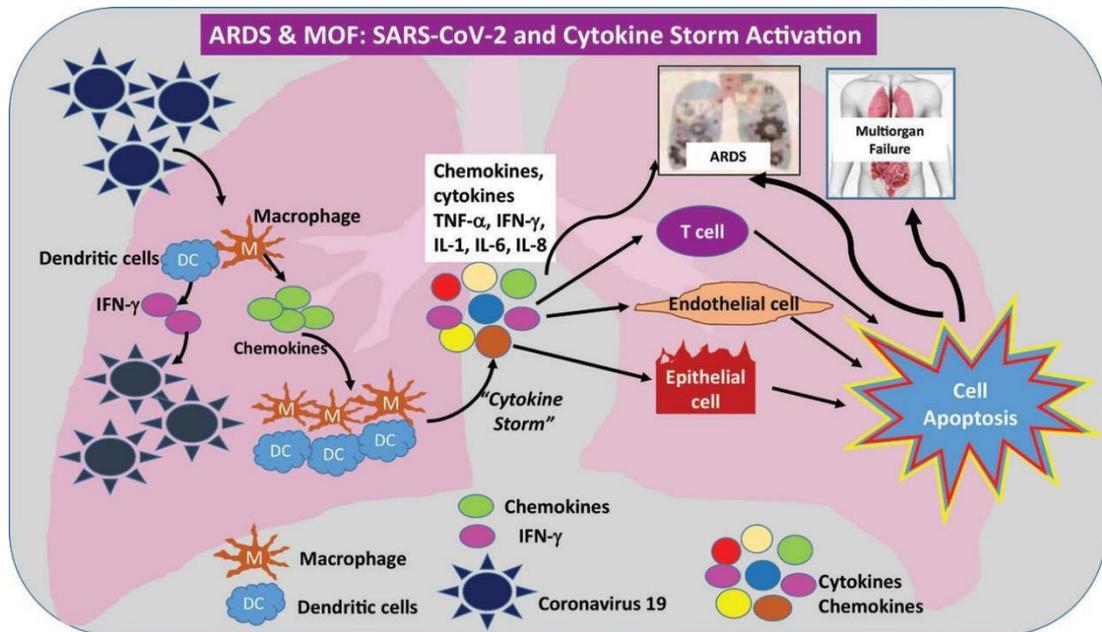
SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui ikatan antara sel inang dengan protein S. Penelitian terbaru menyatakan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berbagi reseptor serupa pada sel inang. Hal ini didasari oleh penemuan struktur reseptor identik pada dua tipe berbeda. SARS-CoV-2 dan SARS-CoV dapat berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). dengan memanfaatkan enzim manusia yang disebut transmembran serine protease 2 (TMPRSS2). Setelah terikat pada reseptor, SARS-CoV-2 mengalami endositosis dan masuk ke dalam sel, bersama dengan reseptor ACE2. Proses ini mengurangi jumlah reseptor ACE2 pada sel, menyebabkan peningkatan kadar angiotensin II (AngII) dalam darah. Angiotensin II memicu jalur inflamasi yang melibatkan NF- κ B dan transduser 6-sinyal interleukin dan aktivator protein transkripsi 3 (IL-6-STAT3), terutama pada sel nonimun termasuk sel endotel

dan epitel. Jalur ini membentuk siklus umpan balik positif, bernama penguat IL-6 (IL-6 AMP), menghasilkan aktivasi yang berlebihan dan oleh karena itu badai sitokin dan ARDS. Bagian dari jalur ini yang melibatkan NF- κ B, IL-6-STAT3, atau keduanya ditingkatkan seiring bertambahnya usia, yang bisa menjadi alasan mengapa pasien yang lebih tua lebih berisiko meninggal setelah diagnosis COVID-19 dibandingkan dengan kelompok usia lainnya.



Gambar 2. Ilustrasi menunjukkan mekanisme yang diusulkan untuk masuknya sel SARS-CoV 2 dan aktivasi sistem kekebalan (Revzin et al., 2020)

Secara umum, protein *spike* SARS-CoV-2 terdiri dari 2 macam domain yaitu S1 dan S2. Protein S1 berperan dalam ikatan dengan reseptor, sedangkan protein S2 berperan dalam fusi membran sel. (Lu et al., 2020) Analisis struktural SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa virus tersebut berikatan dengan reseptor ACE2 untuk masuk ke dalam sel tubuh manusia (Wan et al., 2020) Setelah berikatan dengan reseptornya, SARS-CoV-2 masuk ke tubuh manusia dan harus mengalahkan sistem imun non-spesifik. Mekanisme SARS-CoV-2 dalam melewati sistem imun non-spesifik belum diketahui secara rinci, tetapi diduga memiliki kemiripan dengan SARS-CoV. (Harapan et al., 2020) Sistem imun yang berperan dalam infeksi SARS-CoV adalah interferon (IFN) tipe 1 yang menginduksi ekspresi *IFN-stimulated genes* (ISGs) untuk menghambat replikasi virus. Dalam menghadapi hal tersebut, SARS-CoV mengkode setidaknya 8 protein viral antagonis yang dapat memodulasi induksi IFN dan sitokin serta menghindari efek dari ISGs. (Totura & Baric, 2012)



Gambar 3. Ilustrasi skema efek virus SARS-CoV-2 dan badai sitokin yang diaktifkan virus serta perannya dalam perkembangan ARDS dan kegagalan multiorgan (MOF)(Revzin et al., 2020)

Respon sistem imun tubuh terhadap infeksi virus melalui inflamasi dan aktivitas selular antiviral merupakan hal yang penting untuk menghambat replikasi dan distribusi virus dalam tubuh. Namun, respon imun yang berlebihan disertai efek litik virus pada sel tubuh juga berperan dalam patogenesis.(Harapan et al., 2020) Pasien COVID-19 dapat mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kerusakan paru yang ekstensif. Hal tersebut menandakan bahwa ACE2 merupakan *site of entry* SARS-CoV-2 mengingat ACE2 banyak terdapat pada sel epitel bersilia sistem pernapasan dan sel alveolar tipe II. (Hamming et al., 2004)

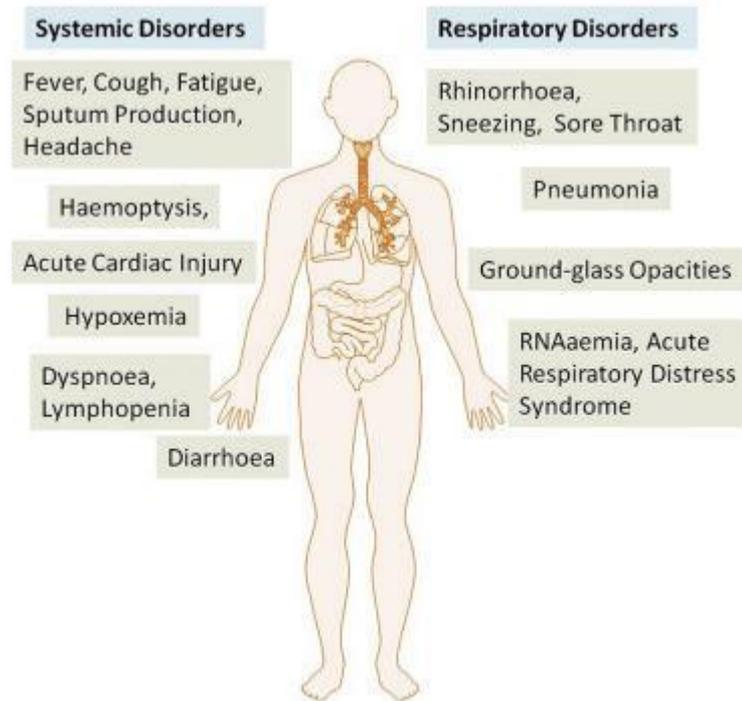
Pasien COVID-19 dilaporkan memiliki sitokin proinflamasi yang lebih tinggi diantaranya IL-1 β , IL-2, IL-7, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), dan MCP1 dibandingkan orang sehat. Pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) memiliki GSCF, IP10, MCP1, dan TNF- α yang lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak dirawat di ICU. Hal tersebut mendukung kemungkinan bahwa *cytokine storm* merupakan penyebab keparahan penyakit. (Huang et al., 2020).

SARS-CoV-2 pertama kali diisolasi melalui sampel bronchoalveolar lavage, selanjutnya RNA virus diketahui juga dapat dideteksi melalui apus nasofaring dan apus tenggorok. Selain itu, pengambilan sampel juga dapat diambil dari darah, feses, urin, dan air

liur. (Su Eun Park, 2020). Penyakit ini menular antar manusia. (Chan et al., 2020). Coronavirus menular melalui droplet, kontak langsung, dan kontak tidak langsung. (Park et al., 2020) Penularan terjadi terutama melalui droplet (dalam jarak 1 meter) yang dihasilkan ketika pasien batuk atau bersin. Penularan juga dapat terjadi melalui fomite dikarenakan SARS-CoV-2 diduga dapat bertahan di permukaan benda sampai dengan 9 hari (Kampf et al., 2020). Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. (Kemenkes, 2020). Penularan kasus dilaporkan juga dapat terjadi ketika fase presimtomatik. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik) memiliki risiko penularan yang rendah, tetapi masih ada kemungkinan untuk terjadi penularan. (Kemenkes, 2020. Sejak penelitian pada MERS-CoV menyatakan potensi penularan virus melalui fekal-oral, SARS-CoV-2 juga diperkirakan memiliki potensi untuk menular melalui fekal-oral. Studi pada wanita hamil yang terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan bahwa tidak terdapat bukti adanya infeksi intrauterin akibat penularan secara vertikal dari ibu ke bayi. (Chen et al., 2020)

2.3 Klinis *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata selama 5,2 hari dengan masa inkubasi terpanjang selama 14 hari. (Li et al., 2020). Manifestasi klinis SARS-CoV-2 mirip dengan SARS dengan gejala yang paling sering adalah demam, batuk kering, dispnea, nyeri dada, lemah badan, dan nyeri otot. (Huang et al., 2020, Wang et al., 2020, Zhu et al., 2020) Gejala lain yang jarang ditemukan adalah nyeri kepala, pusing, nyeri perut, diare, mual, dan muntah. (Huang et al., 2020, Wang et al., 2020). Diketahui sekitar 75% pasien mengalami pneumonia bilateral. (Chen et al., 2020) COVID-19 berbeda dengan SARS maupun MERS dimana pasien jarang menunjukkan gejala infeksi saluran pernapasan atas seperti rinore, bersin, atau nyeri tenggorokan. Hal tersebut mungkin dikarenakan SARS-CoV-2 lebih dominan menginfeksi saluran pernapasan bawah. (Huang et al., 2020) Manifestasi klinis COVID-19 secara ringkas dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 4. Manifestasi klinis COVID-19 pada manusia (Rothan & Byrareddy, 2020).

Pasien konfirmasi COVID-19 dibagi menjadi 2 yaitu simtomatik dan asimtomatik. Pasien konfirmasi simtomatik dibagi menjadi 4 berdasarkan tingkat keparahan penyakit, yaitu sakit ringan, sakit sedang, sakit berat, dan sakit kritis. (Sugihantono et al., 2020) Berikut merupakan penjelasan kriteria pasien konfirmasi COVID-19 berdasarkan manifestasi klinis yang dialami pasien.

Tabel 1. Klasifikasi pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit
(Kemenkes, 2020)

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimptomatik)	<i>Tidak ada gejala klinis</i>	Pasien tidak menunjukkan gejala apapun.
Sakit ringan	Sakit ringan tanpa komplikasi	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan <i>immunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas.
Sakit Sedang	Pneumonia ringan	Pasien Remaja atau Dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat. Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: <2 bulan, $\geq 60x$ /menit; 2–11 bulan, $\geq 50x$ /menit; 1–5 tahun, $\geq 40x$ /menit dan tidak ada tanda pneumonia berat.

Sakit Berat	Pneumonia berat / ISPA berat	<p>Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO₂) $<90\%$ pada udara kamar.</p> <p>Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sianosis sentral atau SpO₂ $<90\%$; - distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); - tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. <p>Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea :</p> <p><2 bulan, $\geq 60x$/menit; 2–11 bulan, $\geq 50x$/menit; 1–5 tahun, $\geq 40x$/menit; >5 tahun, $\geq 30x$/menit.</p> <p>Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.</p>
-------------	------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Sakit Kritis	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	<p>Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu.</p> <p>Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul.</p> <p>Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatis jika tidak ditemukan faktor risiko.</p> <p>KRITERIA ARDS PADA DEWASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS berat: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) <p>Ketika PaO_2 tidak tersedia, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi)</p>

Komplikasi yang dilaporkan akibat COVID-19 sampai saat ini diantaranya adalah hipoksemia, ARDS, aritmia, syok, acute cardiac injury, acute kidney injury, dan kematian. (Kemenkes et al., 2020, Chen et al., 2020, Huang et al., 2020) Studi deskriptif pada 99 pasien di Kota Wuhan menunjukkan bahwa 17% diantaranya mengalami ARDS, dan 11% diantara mereka mengalami kematian akibat gagal organ multipel. (Chen et al., 2020) COVID-19 juga diketahui dapat mengakibatkan komplikasi pada sistem hematologi dan neurologi. Perubahan yang terjadi pada sistem hematologi diantaranya adalah limfopenia, peningkatan marker inflamasi, dan hiperkoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas ini menyebabkan pasien COVID-19 memiliki risiko tinggi mengalami tromboemboli vena. (Terpos et al., 2020) COVID-19 juga dapat menyerang sistem neurologi yaitu dapat menyebabkan penurunan kesadaran dan ensefalopati akut. (Filatov et al., 2020)

Diagnosis COVID-19 ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis yang harus ditanyakan mencakup gejala seperti ada demam atau riwayat demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, sesak napas, malaise, sakit kepala, nyeri otot, serta ada tidaknya riwayat kontak erat dengan pasien konfirmasi COVID-19 dan atau riwayat perjalanan dalam 14 hari dari negara atau wilayah

transmisi lokal. (Kemenkes, 2020) Pemeriksaan fisik ditujukan untuk mencari tanda klinis yang berhubungan dengan COVID-19 sesuai dengan tabel pada bagian manifestasi klinis. WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler/Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) seperti pemeriksaan real-time reactive transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).(WHO, 2020)

Definisi status klinis pasien COVID-19 menurut Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 Revisi ke-5 dibagi menjadi tiga kriteria yaitu pasien suspek, pasien probable, dan pasien konfirmasi. Pasien suspek adalah seseorang yang memiliki salah satu kriteria berikut: (Kemenkes, 2020)

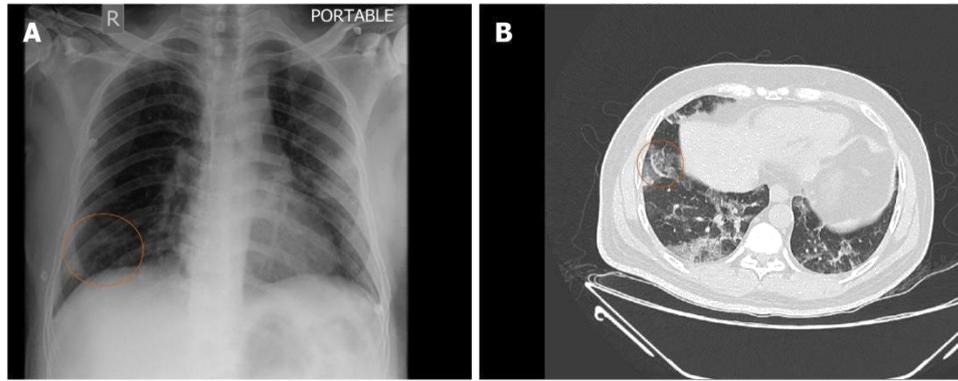
1. Orang dengan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan/tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal. ISPA yang dimaksud adalah demam $\geq 38^{\circ}\text{C}$ atau riwayat demam disertai salah satu gejala/tanda penyakit pernapasan seperti batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, pilek, serta pneumonia ringan hingga berat.
2. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/*probable* COVID-19.
3. Orang dengan ISPA berat atau pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

Pasien probable adalah pasien suspek dengan ISPA berat/ARDS/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 dan belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Pasien konfirmasi adalah ketika seseorang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Pasien konfirmasi dibagi menjadi dua yaitu pasien konfirmasi simptomatik dan asimtomatik. (Kemenkes, 2020)

Pengambilan dan pemeriksaan spesimen dari pasien yang memenuhi definisi kasus suspek COVID-19 merupakan prioritas untuk manajemen klinis atau pengendalian wabah, sehingga harus dilakukan secara cepat. Spesimen dapat berasal dari usap nasofaring dan orofaring, sputum, bronchoalveolar lavage, dan aspirasi trakea. Hasil pemeriksaan yang negatif pada spesimen tunggal, terutama bila spesimen berasal dari saluran pernapasan atas tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi. Jika hasil negatif didapatkan dari pasien dengan kecurigaan tinggi suspek terinfeksi virus COVID-19 maka perlu dilakukan pengambilan dan pengujian spesimen berikutnya, termasuk spesimen saluran pernapasan bawah. Koinfeksi dapat terjadi sehingga pasien yang memenuhi kriteria suspek harus dilakukan pemeriksaan COVID-19 meskipun telah ditemukan patogen lain. (Kemenkes, 2020)

Pemeriksaan laboratorium lain selain RT-PCR disesuaikan dengan manifestasi klinis pasien. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan diantaranya adalah darah rutin, laju endap darah (LED), gula darah, ureum, kreatinin, serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum pyruvic oxaloacetic transaminase (SGPT), natrium, kalium, klorida, analisa gas darah, prokalsitonin, PT, activated partial thromboplastin time (aPTT), waktu perdarahan, bilirubin direk, bilirubin indirek, dan bilirubin total. (Sugihantono et al., 2020) Hasil pemeriksaan laboratorium yang biasanya ditemukan pada pasien COVID-19 adalah limfopenia, PT memanjang, dan peningkatan laktat dehidrogenase. (Chen et al., 2020, Wang et al., 2020, Bai et al., 2020) Hasil laboratorium yang abnormal pasien yang dirawat di ICU lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak dirawat di ICU, yaitu peningkatan aspartat aminotransferase, kreatinin kinase, kreatinin, dan C-reactive protein (CRP). (Chan et al., 2020, Huang et al., 2020, Bai et al., 2020) Pasien COVID-19 juga memiliki IL1 β , IFN- γ , IP10, dan MCP1 yang tinggi dengan hasil yang lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU. (Huang et al., 2020)

Temuan radiologi dapat bervariasi dengan usia pasien, perkembangan penyakit, status kekebalan, komorbiditas, dan intervensi medis awal. Dalam sebuah penelitian yang menggambarkan 41 kasus awal infeksi 2019-nCoV, 41 pasien mengalami pneumonia dengan temuan abnormal pada CT-scan dada. Abnormalitas pada CT-scan dada juga terlihat pada penelitian lain dari 6 kasus, di mana semuanya menunjukkan opasitas ground-glass patchy multifokal terutama di dekat bagian perifer paru-paru. Data dari penelitian menunjukkan bahwa temuan CT-scan dada yang khas adalah ground-glass parenkim paru bilateral dan kekeruhan paru konsolidasi. Lesi paru konsolidasi antara pasien lima hari atau lebih dari onset penyakit dan mereka yang berusia 50 tahun atau lebih tua dibandingkan dengan 4 hari atau lebih sedikit dan mereka yang 50 tahun atau lebih muda, masing-masing. Area konsolidasi multipel lobular dan subsegmental bilateral adalah temuan khas pada CT-scan dada pasien yang dirawat di ICU. Sebuah penelitian di antara 99 pasien, satu pasien memiliki pneumotoraks dalam pemeriksaan pencitraan. (Harapan et al., 2020)



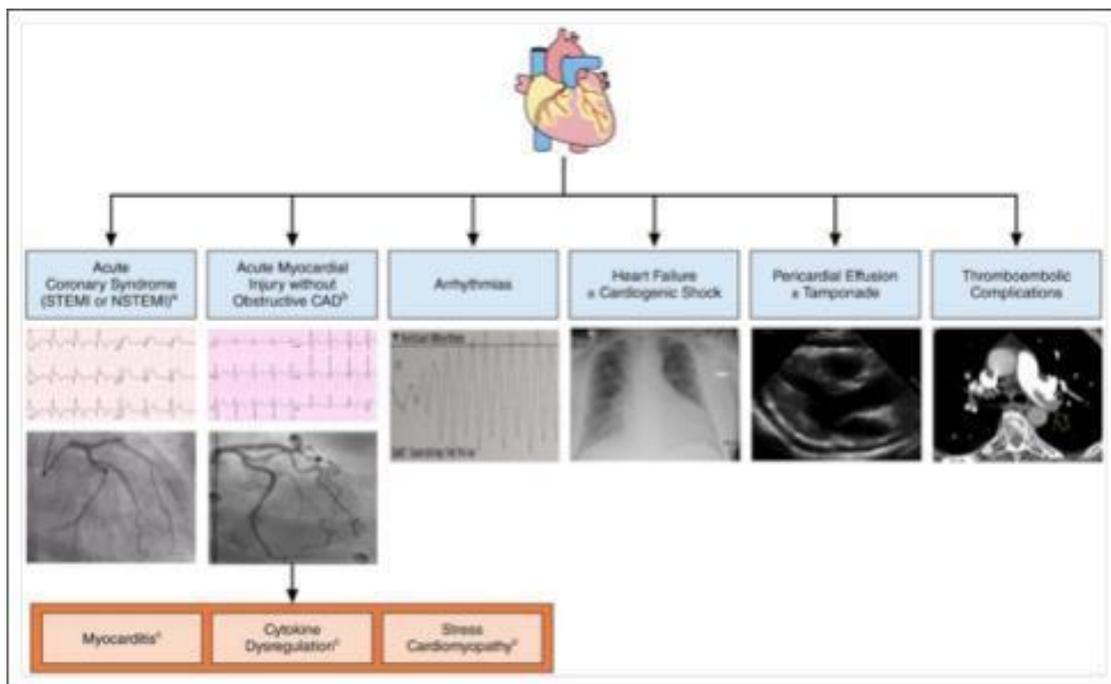
Gambar 5. Gambar rontgen dada (A) dan tomografi terkompulasi dada aksial (B) dari seorang pria berusia 52 tahun yang terinfeksi penyakit coronavirus 2019 (Harapan et al., 2020)

2.4 Komplikasi Kardiovaskular pada COVID-19

Selain komplikasi sistemik dan respirasi, COVID-19 dapat bermanifestasi sebagai ACovCS. Komplikasi kardiovaskular ini dapat terjadi tiba-tiba pada suatu titik selama perawatan dan dapat pula muncul sebagai komplikasi lambat yang terjadi setelah perbaikan gejala respirasi. ACovCS dapat disebabkan oleh sindroma koroner akut, iskemia akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan, iskemia mikrovaskular, *injury* akibat disregulasi sitokin, atau miokarditis. (Hendren et al., 2020)

Spektrum ACovCS dapat berupa sindroma koroner akut, acute myocardial injury tanpa penyakit jantung koroner obstruktif, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, efusi perikardium, dan komplikasi tromboemboli. Beberapa mekanisme mungkin berhubungan dengan ACovCS, seperti adanya komorbid kardiovaskular sebelumnya, kardiomiopati stress, badai sitokin, miokarditis viral, hipotensi, hipoksemia, dan aritmia. Teori mengenai acute cellular injury yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 pada kardiomyosit, perisit, atau fibroblas yang dimediasi oleh reseptor ACE-2 dan replikasi virus di dalam sel jantung masih belum dapat dibuktikan. Direct cellular injury yang disebabkan oleh COVID-19 dapat memicu respons imun yang menyebabkan nekrosis kardiomyosit. Dalam beberapa hari, edema dan nekrosis kardiomyosit ini dapat menyebabkan disfungsi kontraksi dan gejala klinis. Mekanisme ini dapat bermanifestasi sebagai penurunan klinis akut setelah pasien stabil selama beberapa hari. Kemungkinan lain adalah SARS-CoV-2 dapat memicu produksi autoantibodi kardiak yang terjadi akibat mimikri molekuler. Selain itu, masih belum diketahui apakah virus ini dapat

menetap dan menyebabkan inflamasi persisten yang menyebabkan kardiomiopati dilatasi kronis.(Hendren et al., 2020)



Gambar 6. Spektrum klinis ACOVCS (Hendren et al., 2020)

Aktivasi inflamasi hebat dan pelepasan sitokin masif pada COVID-19 juga dicurigai dapat memicu *myocardial injury*. SARS-CoV-2 tidak dapat diisolasi dari jaringan kardiak, hasil histopatologi menunjukkan adanya mekanisme kerusakan sekunder, bukan invasi virus langsung. Selain itu, trombotik mikrovaskular pada pembuluh darah koroner yang terjadi akibat koagulopati COVID-19 adalah mekanisme potensial yang lain, tetapi masih belum dapat dibuktikan. (Hendren et al., 2020)

2.5 Aritmia

Fungsi jantung yang normal bergantung pada aliran impuls listrik melalui jantung dalam gerakan yang terkoordinasi dengan baik. Kelainan pada ritme listrik dikenal sebagai aritmia (juga disebut disritmia) dan merupakan salah satu masalah klinis yang paling umum ditemui. Manifestasi aritmia berkisar dari palpitasi jinak yang umum hingga gejala yang parah atau curah jantung yang rendah dan kematian. (Marchlinski & Betensky, 2012)

Irama jantung yang lambat secara abnormal disebut bradikardia (atau bradiaritmia). Irama cepat dikenal sebagai takikardia (atau takiaritmia). Takikardia lebih dicirikan sebagai

supraventrikular bila melibatkan atrium atau nodus atrioventrikular (AV) dan disebut ventrikel bila berasal dari sistem His-Purkinje atau ventrikel. (Lilly, 2013)

Berikut adalah berbagai macam aritmia yang umum terjadi:

Tabel 2. Aritmia yang umum terjadi. (Lilly, 2013)

Location	Bradycardias	Tachycardias
SA node	Sinus bradycardia Sick sinus syndrome	Sinus tachycardia
Atria		Atrial premature beats Atrial flutter Atrial fibrillation Paroxysmal supraventricular tachycardias Focal atrial tachycardia Multifocal atrial tachycardia
AV node	Conduction blocks Junctional escape rhythm	Paroxysmal reentrant tachycardias (AV or AV nodal)
Ventricles	Ventricular escape rhythm	Ventricular premature beats Ventricular tachycardia Torsades de pointes Ventricular fibrillation

Abnormalitas struktural atau perubahan listrik pada kardiomyosit dapat menghambat pembentukan impuls atau mengubah propagasi jantung, sehingga memudahkan aritmia. Mekanisme aritmogenik dapat muncul dalam sel tunggal (otomatisitas, aktivitas yang dipicu), tetapi mekanisme lain memerlukan banyak sel untuk induksi aritmia (*reentry*).

Otomatisasi Tidak Normal

Mekanisme otomatisitas abnormal mirip dengan otomatisitas normal sel nodus sinus. Otomatisitas abnormal dapat disebabkan oleh perubahan karakteristik saluran ion sel karena obat-obatan (digoxine) atau perubahan lingkungan elektrotonik (infark miokard). Otomatisitas abnormal dapat dihasilkan dari peningkatan otomatisitas normal pada sel-sel nodus non-sinus atau otomatisitas yang benar-benar abnormal pada sel-sel yang tidak menunjukkan depolarisasi diastolik fase 4. Fenomena penting dalam otomatisitas (baik normal maupun abnormal) adalah penekanan overdrive. Dalam penekanan overdrive, otomatisitas sel berkurang setelah periode eksitasi frekuensi tinggi. Mekanisme seluler yang bertanggung jawab untuk efek ini adalah peningkatan aktivitas pompa Na^+ , K^+ (I

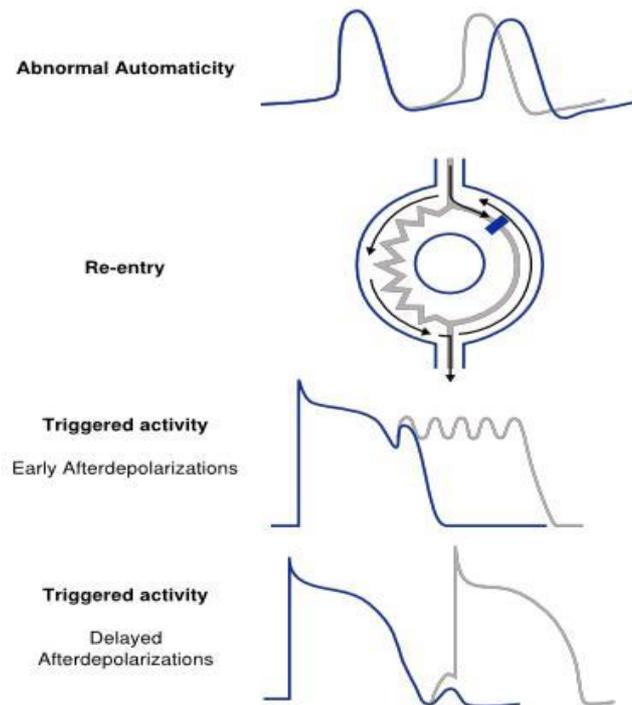
Na, K) yang hasilnya dalam peningkatan pengeluaran Na^+ , sehingga mendorong hyperpolarization. (Marchlinski & Betensky, 2012)

Aktivitas yang Dipicu

Aktivitas yang dipicu adalah depolarisasi sel yang dipicu oleh aktivasi sebelumnya. Karena depolarisasi awal atau tertunda, potensial membran terdepolarisasi dan, ketika mencapai potensial ambang, mengaktifkan sel. Depolarisasi setelah ini adalah depolarisasi potensial membran yang diprakarsai oleh potensial aksi sebelumnya. Tergantung pada fase potensial aksi di mana mereka muncul, mereka didefinisikan sebagai awal atau akhir setelah depolarisasi.

Gangguan keseimbangan dalam masuk dan keluarnya ion selama fase dataran tinggi (fase 2 atau 3) dari potensial aksi bertanggung jawab atas awal setelah depolarisasi. Arus ion ganda dapat terlibat dalam pembentukan awal setelah depolarisasi tergantung pada mekanisme pemicunya. Afterdepolarisasi awal dapat berkembang dalam sel dengan peningkatan durasi fase repolarisasi potensial aksi, karena fase dataran tinggi diperpanjang. Repolarisasi yang berkepanjangan dapat mengaktifkan kembali saluran Ca^{2+} yang telah pulih dari aktivasi pada awal repolarisasi. Jika tidak, perbedaan dalam durasi potensial aksi dari miosit di sekitarnya dapat mengganggu kestabilan fase dataran tinggi melalui arus depolarisasi yang berdekatan.

Depolarisasi yang tertunda terjadi setelah sel pulih setelah repolarisasi selesai. Pada afterdepolarisasi yang tertunda, penanganan Ca^{2+} yang abnormal dari sel bertanggung jawab atas after depolarisasi karena pelepasan Ca^{2+} dari penyimpanan Ca^{2+} di retikulum sarkoplasma. Akumulasi Ca^{2+} meningkatkan potensial membran dan mendepolarisasi sel hingga mencapai ambang tertentu, sehingga menciptakan potensial aksi. Denyut jantung yang tinggi dapat mengakibatkan akumulasi Ca^{2+} intraseluler dan menyebabkan depolarisasi yang tertunda. (Marchlinski & Betensky, 2012)



Gambar 7. Mekanisme yang berbeda dari aritmia(Marchlinski & Betensky, 2012)

Gangguan Konduksi Impuls

Blok Konduksi

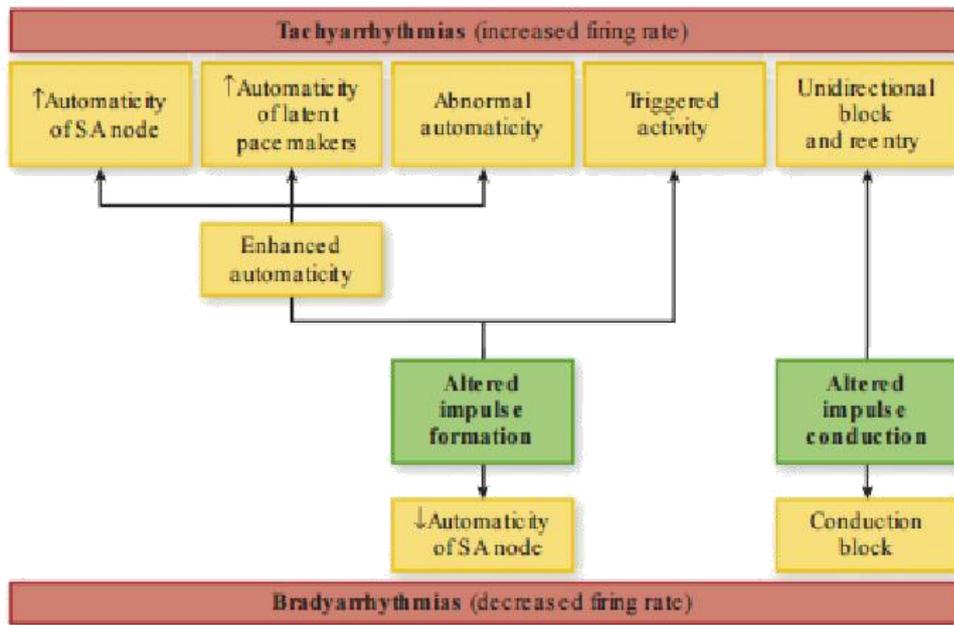
Blok konduksi atau keterlambatan konduksi merupakan penyebab yang sering dari bradikardia, terutama jika blok konduksi terletak di sistem konduksi jantung. Namun takikardia juga dapat terjadi akibat blok konduksi ketika blok ini menghasilkan sirkuit re-entrant (lihat di bawah). Blok konduksi dapat berkembang dalam kondisi yang berbeda (patofisiologis) atau dapat iatrogenik (obat, pembedahan)(Marchlinski & Betensky, 2012).

Masuk Kembali (*Reentry*)

Masuk kembali atau gerakan sirkus adalah mekanisme aritmia multiseluler. Kriteria penting untuk pengembangan re-entry adalah jalur melingkar dengan area di lingkaran blok searah ini dan pemicu untuk mendorong gerakan re-entry. Masuk kembali dapat muncul ketika impuls memasuki sirkuit, mengikuti jalur melingkar dan dilakukan melalui jalur searah (konduksi lambat). Sementara sinyal berada di jalur ini, miokardium di sekitarnya mengalami repolarisasi. Jika miokardium di sekitarnya telah pulih dari keadaan refraktori, impuls yang keluar dari area blok searah dapat mengaktifkan kembali miokardium yang pulih ini. Proses ini dapat berulang dengan sendirinya dan dengan demikian membentuk dasar dari takikardia re-entry. Konduksi lambat dan/atau periode refraktori pendek memudahkan masuk kembali. Alasan blok searah bisa anatomis (atrial

flutter, AVNRT, AVRT) atau fungsional (iskemia miokard) atau kombinasi keduanya. (Marchlinski & Betensky, 2012)

Takiaritmia hasil dari otomatisitas ditingkatkan, blok searah dengan masuk kembali, atau aktivitas dipicu. Bradyarrhythmias hasil dari penurunan otomatisitas atau blok konduksi.



Gambar 8. Aritmia dihasilkan dari perubahan dalam pembentukan impuls dan / atau konduksi impuls. (Lilly, 2013)

Mekanisme pembentukan dan konduksi impuls yang berubah membentuk dasar dari semua aritmia umum, baik ritme lambat yang abnormal (bradiaritmia) dan ritme cepat yang abnormal (takiaritmia). Tabel berikut merupakan mekanisme yang mendasari dan contoh gangguan ritme yang umumnya terkait.

Tabel 3. Mekanisme terjadinya Aritmia (Lilly, 2013)

Abnormality	Mechanism	Examples
Bradycardias		
Altered impulse formation		
• Decreased automaticity	Decreased phase 4 depolarization (e.g., parasympathetic stimulation)	Sinus bradycardia
Altered impulse conduction		
• Conduction blocks	Ischemic, anatomic, or drug-induced impaired conduction	First-, second-, and third-degree AV blocks
Tachycardias		
Altered impulse formation		
• Enhanced automaticity		
Sinus node	Increased phase 4 depolarization (e.g., sympathetic stimulation)	Sinus tachycardia
AVnode		AV junctional tachycardia
Ectopic focus	Acquires phase 4 depolarization	Ectopic atrial tachycardia and some forms of VT
• Triggered activity		
Early afterdepolarization	Prolonged action potential duration	Torsades de pointes
Delayed afterdepolarization	Intracellular calcium overload (e.g., digitalis toxicity)	APBs, VPBs, digitalis-induced arrhythmias, "idiopathic" VT
Altered impulse conduction		
• Reentry	Unidirectional block plus slowed conduction	
Anatomical		Atrial flutter, AV nodal reentrant tachycardia, VT related to ventricular scar tissue
Functional		Atrial fibrillation, polymorphic VT, ventricular fibrillation

2.6 Aritmia pada COVID-19

Data yang tersedia tentang prevalensi aritmia pada COVID-19 terbatas dan terdiri dari studi observasional, rangkaian kasus atau laporan kasus pasien rawat inap. Dalam satu penelitian, palpitasi dilaporkan pada 7,3% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di provinsi Hubei, Cina. Aritmia jantung dilaporkan pada hampir 17% pasien rawat inap yang dites positif di satu pusat di kota wuhan. Angka ini meningkat menjadi hampir 44% pada mereka yang dirawat di unit perawatan intensif. (Taqi, 2020)

Dalam serangkaian kasus dari satu pusat di Cina, aritmia ventrikel ganas dilaporkan pada 11,5% dan 5,2% pasien rawat inap dengan troponin jantung yang meningkat dan normal, sedangkan dalam rangkaian kasus lain dari 393 pasien di New York City, hampir 7,5% pasien memiliki takiaritmia atrium. (Taqi, 2020)

Dari 138 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, aritmia merupakan komplikasi utama (19,6%), dengan prevalensi setinggi 44,4% pada mereka yang dirawat di ICU. Secara khusus, aritmia ventrikel ganas, yaitu, takikardia/fibrilasi ventrikel, ditemukan pada 5,9% pasien. Dalam kohort lain pasien sakit kritis dengan COVID-19, insiden aritmia atrium ditemukan 17,7%.⁷ Bhatla et al. melaporkan 7,5% keseluruhan insiden aritmia, di antaranya: 43% terjadi pada pasien yang dirawat di ICU (Karamchandani et al., 2020)

Dalam studi terakhir, aritmia atrium lebih umum pada pasien ventilasi mekanik dibandingkan pasien non-ventilasi mekanik (17,7% berbanding 1,9% masing-masing). Dalam studi observasional pusat tunggal lainnya di China, fibrilasi atrium yang sudah ada sebelumnya dilaporkan pada 3,6% pasien rawat inap dengan COVID-19. Takiaritmia lain yang dijelaskan dalam laporan kasus pasien dengan COVID-19 termasuk fibrilasi atrium, flutter atrium, takikardia supraventrikular, takikardia ventrikel monomorfik, dan takikardia ventrikel polimorfik. (Taqi, 2020)

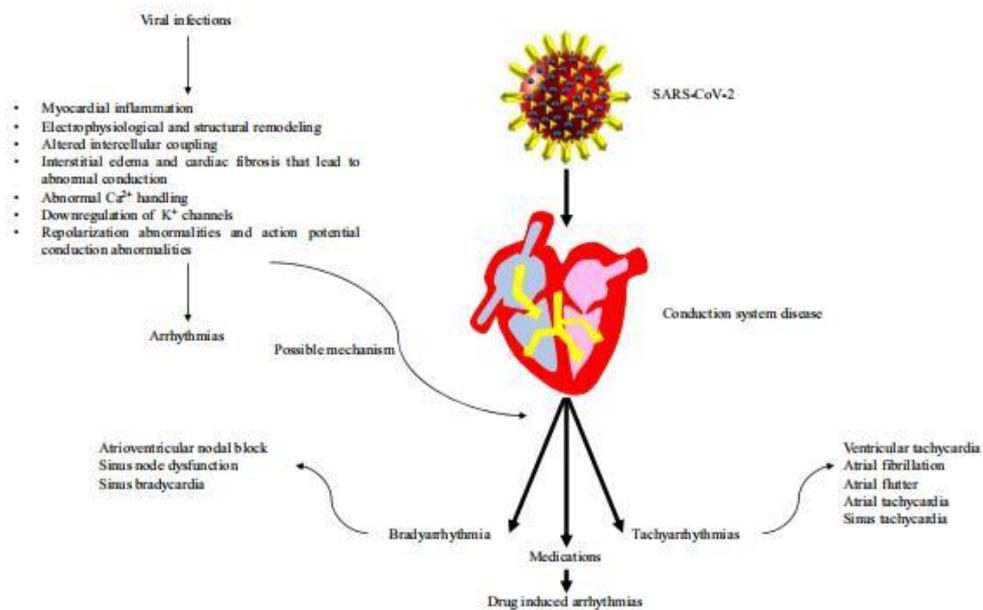
Blok jantung lengkap sementara juga telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19 kritis yang menyebabkan serangan jantung, dengan pemulihan konduksi atrioventrikular pasca resusitasi. Sinus Takikardia umum terjadi pada pasien dengan COVID-19 dan kemungkinan mewakili respons fisiologis terhadap penyakit. Yang penting, pada pasien dengan SARS-CoV-1, sinus takikardia persisten umumnya diamati setelah keluarnya dan pemulihan, menunjukkan kemungkinan reaksi patofisiologis abnormal yang melampaui respons fisiologis normal terhadap infeksi virus. Namun, temuan serupa belum dilaporkan pada SARS-CoV-2. (Taqi, 2020)

Salah satu aritmia yang sering juga terjadi pada COVID-19 adalah sinus bradikardia. Terlepas dari asosiasi yang dirasakan, sampai sekarang, hanya laporan kasus yang mengeksplorasi fenomena tersebut. Dalam laporan oleh Kir et al., bradikardia dan blok AV derajat tinggi intermiten terlihat pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang memiliki ekokardiografi dan biomarker jantung normal. Peigh dkk. melaporkan disfungsi sinus node dalam dua kasus COVID-19. Mereka melaporkan bahwa pasien ini mengalami bradikardia sinus diikuti dengan episode percepatan irama idioventrikular. Yang penting,

pasien tetap dalam bradikardia sinus selama 2 minggu setelah timbulnya disfungsi sinus node.

Menurut sebuah penelitian di Denmark, setelah penguncian nasional di Denmark, penurunan 47% dalam kasus fibrilasi atrium onset baru yang terdaftar diamati. Para penulis menyimpulkan bahwa risiko pasien fibrilasi atrium menyebabkan hasil yang lebih buruk pada pandemi COVID-19.

Fibrilasi atrium adalah aritmia jantung yang paling umum diamati pada pasien dengan infeksi COVID-19 menurut satu survei. Akhirnya, aritmia tambahan termasuk aritmia atrium dan ventrikel telah terlihat pada pasien COVID-19, tanpa riwayat aritmia. Dalam salah satu kelompok paling awal, Gou et al. melaporkan bahwa di antara 187 pasien rawat inap, 13 pasien (7%) mengalami takiaritmia ventrikel saat dirawat di rumah sakit. Mereka lebih lanjut melaporkan bahwa aritmia ganas, termasuk takikardia ventrikel / fibrilasi ventrikel, lebih sering terjadi pada pasien dengan peningkatan kadar troponin T dibandingkan dengan pasien dengan kadar troponin T normal (6 pasien [11,5%] vs 7 pasien [5,2%]) [30]. Ada juga laporan aritmia ventrikel dan torsade de pointes karena obat perpanjangan QT terutama azitromisin dan hidroksiklorokuin. (Babapoor-farrokhran et al., 2020)



Gambar 9. Manifestasi aritmia COVID-19 dan kemungkinan mekanismenya (Babapoor-farrokhran et al., 2020)

Aritmia dan penyakit sistem konduksi bukanlah manifestasi awal atau umum dari COVID-19, dan sebagian besar gejala terkait dengan keterlibatan sistem pernapasan. Sementara sinus takikardia dilaporkan sekunder untuk respon fisiologis infeksi virus, perkembangan aritmia di luar takikardia sinus telah dilaporkan pada tingkat yang signifikan pada pasien COVID-19. Aritmia bukanlah manifestasi yang tidak biasa dari infeksi virus, dan tampaknya hal ini diprakarsai oleh miokarditis virus yang mempengaruhi sistem konduksi jantung . Pada COVID-19, aritmia dapat menjadi sekunder akibat efek samping pengobatan [35], hipoksia dan penyakit paru, protein kinase C teraktivasi, aktivitas protein kinase II yang bergantung langsung pada Ca^{2+} /calmodulin, dan miokarditis. Sinus bradikardia adalah salah satu aritmia paling umum yang terlihat pada pasien COVID-19, dan dapat bertahan hingga 2 minggu. Namun, aritmia atrium dan ventrikel lainnya termasuk aritmia maligna seperti fibrilasi ventrikel juga telah terlihat pada pasien yang tidak memiliki bukti aritmia sebelumnya dan tidak dalam pengobatan perpanjangan QT . (Babapoor-farrokhran et al., 2020)

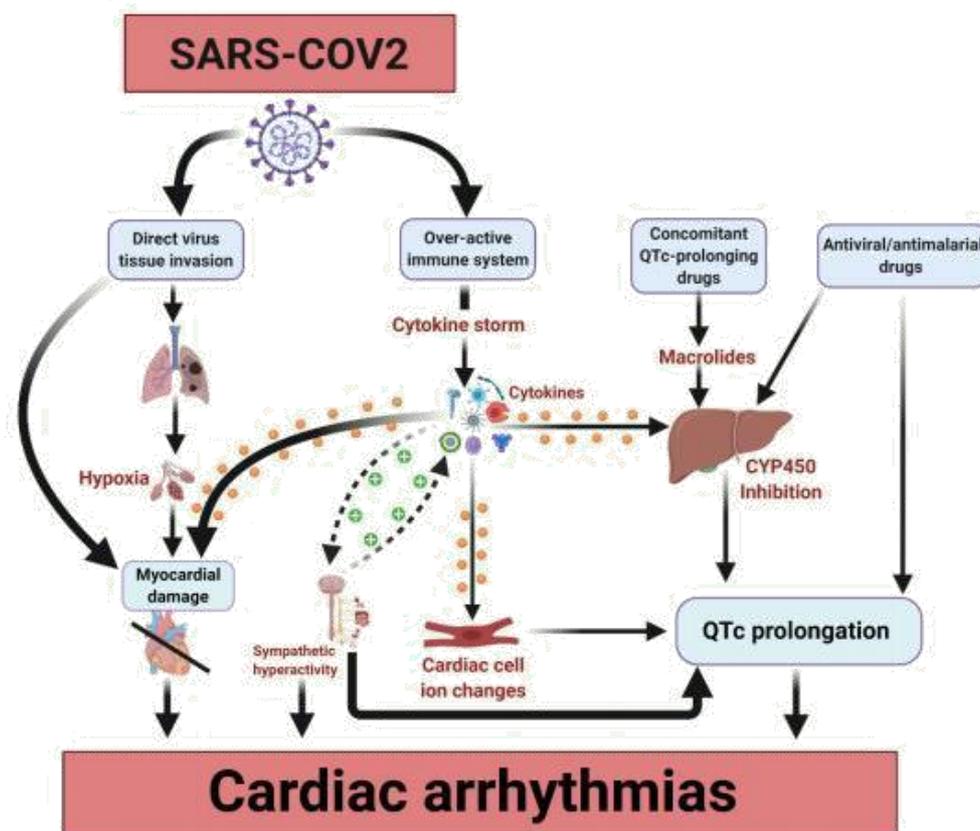
Dengan itu, ada laporan tentang pasien COVID-19 yang menerima obat perpanjangan QT seperti hidrosiklorokuin dan/atau azitromisin yang kemudian berkembang aritmia seperti torsade de pointes (TdP). Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk menentukan apakah pasien dengan miokarditis virus sekunder akibat infeksi COVID-19 berada pada peningkatan risiko mengembangkan TdP ketika diberikan obat perpanjangan QT bila dibandingkan dengan pasien yang menerima obat yang sama tanpa bukti miokarditis virus. Jika obat yang memiliki efek perpanjangan QT dianggap perlu untuk diberikan dalam pengaturan rawat inap, EKG 12 sadapan dasar harus diperoleh. Pemantauan telemetri masuk akal ketika pasien memiliki beberapa faktor risiko kardiovaskular, dan/atau ada risiko dekomposisi klinis. Insiden aritmia juga telah dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit. Telah dilaporkan bahwa pasien dengan peningkatan kadar troponin I berisiko lebih tinggi mengalami penyakit parah, masuk ICU, dan kematian. (Babapoor-farrokhran et al., 2020)

2.8 Mekanisme Aritmia pada COVID-19

Mekanisme yang mendasari aritmia jantung pada pasien dengan COVID-19 belum sepenuhnya dipahami tetapi dianggap multifaktorial:

1. Cedera jantung akibat infeksi virus langsung atau hipoksia tidak langsung dengan adanya infeksi saluran pernapasan akut yang parah dianggap sebagai penyebab utama;

2. Aktivasi berlebihan dari sistem kekebalan menyebabkan lonjakan pelepasan beberapa sitokin/kemokin inflamasi dengan degenerasi miosit terkait, kelainan konduksi dan/atau disfungsi otonom;
3. perpanjangan interval QTc karena efek samping obat dan interaksi obat dapat memicu aritmia obat yang digunakan secara bersamaan seperti makrolida atau fluorokuinolon berpotensi mengubah obat (misalnya torsades de pointes). Beberapa metabolisme dengan menghambat enzim CYP450 di hati dan menginduksi perpanjangan interval QTc lebih lanjut. Perpanjangan interval QTc juga dapat terjadi karena iskemia, aktivasi simpatis, inflamasi, dan sindrom long QT bawaan; (Taqi, 2016)
4. Dicituskan oleh kopatologi lain termasuk hipotensi sistemik, ruptur plak koroner, emboli paru, kelainan elektrolit, terbukanya sindrom Brugada karena demam;
5. Aritmia yang tidak bergantung pada COVID-19 dapat terlihat secara kebetulan (misalnya, AF yang tidak terdiagnosis sebelumnya) (Deng et al., 2020)



Gambar 10. Mekanisme aritmia jantung pada COVID-19. COVID-19 coronavirus disease-2019, CYP450 cytochrome P450 enzymes, QTc heart rate corrected QT interval, SARS-COV-2 severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (Taqi, 2016)

Cedera miokard akut

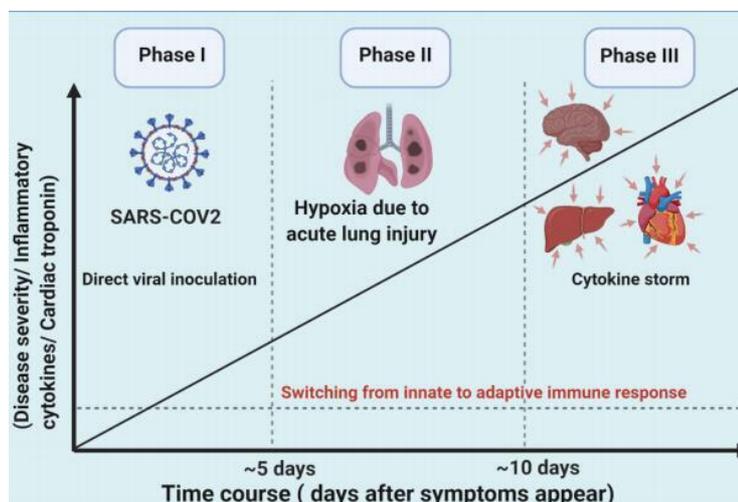
Cedera miokard akut diyakini sebagai penyebab utama peningkatan aritmia jantung pada pasien dengan COVID-19. Ini didefinisikan sebagai peningkatan troponin jantung sensitivitas tinggi (hs cTn) di atas persentil ke-99 dari batas atas normalnya, dan memiliki tingkat kejadian variabel sekitar 8-12% di antara pasien dengan COVID-19. Terlepas dari tingkat kejadian aktual, tingkat hs-cTn yang tinggi sangat berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan tingkat kematian yang lebih tinggi. Penyebab yang diusulkan untuk cedera jantung akut dengan SARS-CoV-2 termasuk inokulasi virus langsung, peradangan sistemik yang tertunda, ketidaksesuaian permintaan-pasokan oksigen miokard, kejadian koroner akut, dan penyebab iatrogenik. Kerusakan miokard langsung (yaitu non-koroner) dan peradangan sistemik yang parah tampaknya menjadi penyebab yang paling serius. Mereka memiliki signifikansi klinis yang vital karena hubungan langsungnya dengan miokarditis fulminan yang berkembang menjadi syok kardiogenik. (Taqi, 2016)

Aktivasi sistem imun yang berlebihan (badai sitokin)

Respon imun setelah infeksi SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi tiga fase:

- I. Infeksi dini;
- II. Paru menengah;
- III. Fase hiperinflamasi berat akhir.

Dalam praktik klinis, ada tumpang tindih yang signifikan di antara fase-fase ini selama perjalanan penyakit. Sementara sebagian besar pasien (81%) tidak menunjukkan gejala atau hanya sedikit terpengaruh, sebagian kecil memiliki penyakit kritis yang membutuhkan dukungan perawatan intensif.



Gambar 23. Tiga fase infeksi SARS-CoV-2. COVID-19 coronavirus disease-2019, SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (Akhmerov & Marbán, 2020)

QTc Memanjang

Sejak penyakit ini muncul di China pada akhir 2019, berbagai kelas obat telah digunakan dalam upaya untuk mengobati dan secara efektif melawan replikasi virus atau mengekang respons inflamasi yang dihasilkan oleh virus SARS-CoV-2. Ini termasuk antimalaria, anti-retroviral, antibodi monoklonal dan produk plasma darah.

Beberapa obat yang diusulkan untuk COVID-19 telah dikaitkan dengan aritmia jantung termasuk perpanjangan QTc, torsades de pointes, blok atrioventrikular, dan kematian jantung mendadak. (Abd El-Aziz & Stockand, 2020)

Tabel 4. Aritmia yang terkait dengan obat COVID-19 (Taqi, 2016)

Drugs	Class	Arrhythmia risk
Remdesivir	Antiviral	Severe hypotension and cardiac arrest ³¹
Favipiravir	Antiviral	QTc-interval prolongation in an Ebola-infected patient ³²
Lopinavir/Ritonavir	Anti-retroviral	AV block, PR, QRS, and QTc-interval prolongations ^{33 34}
Hydroxychloroquine	Antimalarial, immunosuppressant	QTc prolongation, TdP, polymorphic VT/VF ³⁵
Azithromycin	Macrolide antibiotic	QTc prolongation, TdP, polymorphic VT/VF ³⁶

AV atrioventricular, QTc heart rate corrected QT interval, TdP torsades de pointes, VF ventricular fibrillation, VT ventricular tachycardia.

Uji coba besar, multisenter, acak, label terbuka, terkontrol plasebo saat ini sedang berlangsung untuk menilai kemanjuran dan keamanan beberapa obat dalam pengobatan COVID-19; uji coba Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) akan membandingkan lopinavir/ritonavir, deksametason dosis rendah, hidroksiklorokuin, azitromisin, dan tocilizumab versus tanpa perawatan tambahan. Studi ini dirancang sedemikian rupa sehingga perawatan baru atau menjanjikan dapat diuji setelah tersedia. Misalnya, terapi plasma konvalesen baru-baru ini dimasukkan dalam uji coba sebagai terapi yang menjanjikan untuk COVID-19. (Taqi, 2016)

Favipiravir (inhibitor RNA polimerase analog nukleosida) juga sedang dievaluasi pada pasien dengan penyakit COVID-19 sedang dan telah dilaporkan menyebabkan perpanjangan interval QTc pada pasien yang terinfeksi Ebola. Interval QTc kembali normal setelah penghentian obat. Lopinavir/Ritonavir terkait blok atrioventrikular dan perpanjangan interval PR dan durasi QRS telah dilaporkan bila digunakan bersamaan dengan Atazanavir.

Dalam sebuah penelitian yang diterbitkan oleh Cao dkk., menilai kemanjuran Lopinavir/Ritonavir pada pasien dengan COVID-19 yang parah, hanya 1 dari 95 pasien yang mengalami perpanjangan interval QTc. Tidak ada efek samping ritme listrik lainnya yang dilaporkan dalam penelitian ini.

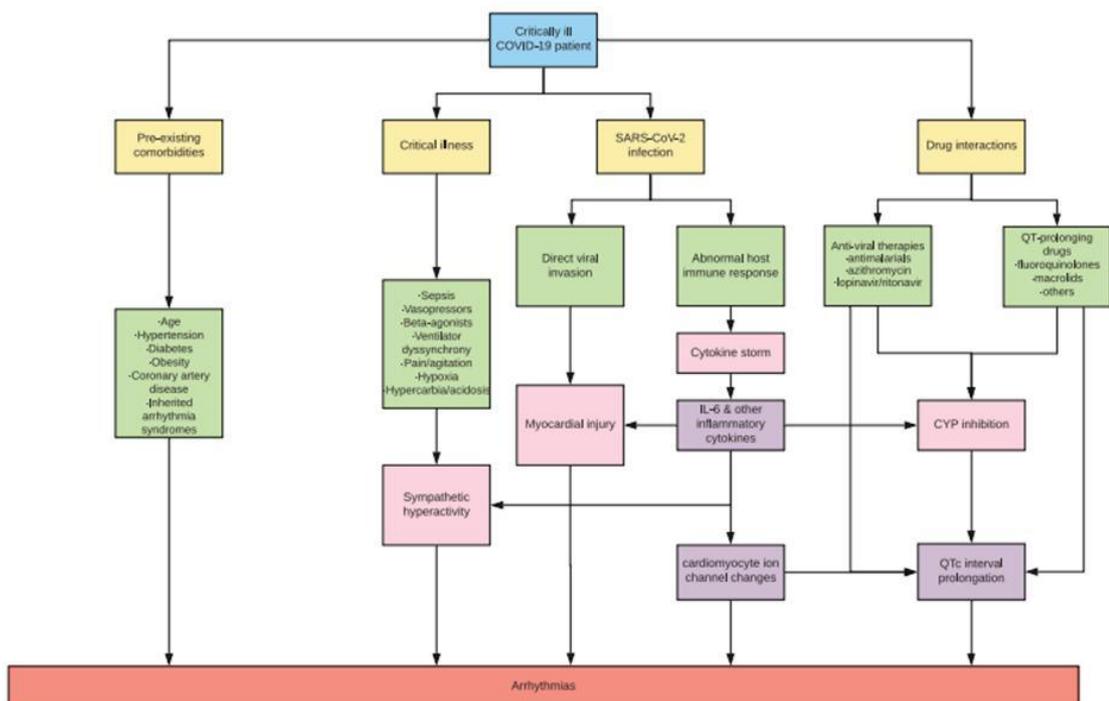
Sitokin pro-inflamasi TNF alfa dan IL-1 telah terbukti memperpanjang potensial aksi kardiomyosit, masing-masing melalui saluran HERG K dan saluran Ca. Peningkatan serum IL-6, TNF-alpha dan IL-1 telah diamati pada pasien dengan rheumatoid arthritis yang mengalami perpanjangan QTc dan Torsades de Pointes.

Hidroksiklorokuin, klorokuin, dan makrolida semuanya terkait dengan perpanjangan QTc, torsade de pointes, dan VT polimorfik. Obat-obatan ini dibahas dalam editorial sebelumnya (Penggunaan Hydroxychloroquine dan Azitromisin dalam pengobatan COVID-19 dan hubungannya dengan perpanjangan QTc) (Taqi, 2016).

Faktor Resiko Pasien yang Sudah Ada Sebelumnya

COVID-19 tampaknya menyebabkan penyakit yang lebih serius pada pasien yang lebih tua dan mereka yang memiliki penyakit penyerta, populasi yang sudah berisiko tinggi mengalami aritmia (Ruan et al., 2020). Peningkatan usia adalah salah satu faktor risiko terpenting untuk aritmia supraventrikular dan fibrosis atrium, lebih sering terjadi pada jantung yang menua, yang membentuk substrat untuk perkembangan fibrilasi atrium (AF).

Ras juga telah diusulkan sebagai penentu lain untuk peningkatan kematian pada pasien yang terkena COVID-19, dengan orang Afrika-Amerika pada risiko yang lebih tinggi. Meskipun hal ini kemungkinan disebabkan oleh kombinasi beberapa faktor budaya dan sosial ekonomi, kerentanan genetik yang mendasari terhadap infeksi SARS-CoV-2, gejala sisa (seperti hipoksia dan peradangan), atau efek samping yang berpotensi mematikan dari terapi yang diarahkan oleh COVID-19, tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan (Giudicessi et al., 2020). Peran varian saluran natrium Ser1103Tyr-SCN5A, yang memberikan peningkatan risiko aritmia jantung yang diinduksi obat, dalam memperburuk disparitas kesehatan terkait hasil, telah ditinjau baru-baru ini. Sedikit peningkatan arus natrium lambat/persisten yang dihasilkan oleh p.Ser1103Tyr-SCN5A ditekan secara nyata oleh hipoksia/asidosis, yang berpotensi menyebabkan peningkatan risiko aritmia ventrikel dan kematian jantung mendadak di Afrika Amerika. Komorbiditas lain, seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan penyakit arteri koroner yang telah digambarkan sebagai komorbiditas paling umum pada pasien COVID-19, semakin meningkatkan risiko pengembangan aritmia. Pasien dengan sindrom aritmia bawaan, seperti sindrom long QT (LQTS), sindrom Brugada, sindrom QT pendek, dan takikardia ventrikel polimorfik katekolaminergik, mungkin lebih rentan terhadap lingkungan proaritmia yang terlihat pada pasien dengan COVID-19. (Karamchandani et al., 2020)



Gambar 12. Faktor risiko dan patofisiologi terkait aritmia pada pasien kritis dengan COVID 19. CYP, cytochrome p450; COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. (Karamchandani et al., 2020)

Kondisi Kritis

Sekitar 14% hingga 16% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 memerlukan masuk ke ICU (Richardson et al., 2020). Pasien-pasien ini memiliki tingkat keparahan penyakit yang tinggi, sering membutuhkan ventilasi mekanik, dan sering membutuhkan dukungan vasopresor, dengan perawatan ICU yang berkepanjangan (Bhatraju et al., 2020). Meskipun aritmia supraventrikular lebih sering terjadi pada pasien sakit kritis, aritmia ventrikel lebih mungkin terjadi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya dan berhubungan dengan hasil yang lebih buruk. Banyak pemicu dapat menyebabkan perkembangan aritmia di ICU. Beberapa faktor pemicu dapat dimodifikasi atau diobati, sementara yang lain terkait dengan diagnosis pasien, tingkat keparahan penyakit, dan terapi ICU yang menopang kehidupan.

Bukti terbaru menunjukkan bahwa AF mungkin menjadi penanda keparahan penyakit pada pasien sakit kritis sebagai konsekuensi dari peningkatan pelepasan katekolamin dan disfungsi otonom progresif. Faktor yang terkait dengan peningkatan aktivitas simpatis, seperti anemia, nyeri, agitasi, dissinkroni ventilator, hipoksia, hiperkarbia, asidosis, dan hipovolemia, semuanya dapat menjadi pemicu kuat untuk perkembangan aritmia supraventrikular pada pasien ini. (Karamchandani et al., 2020)