

FORUM DIAGNOSTICUM

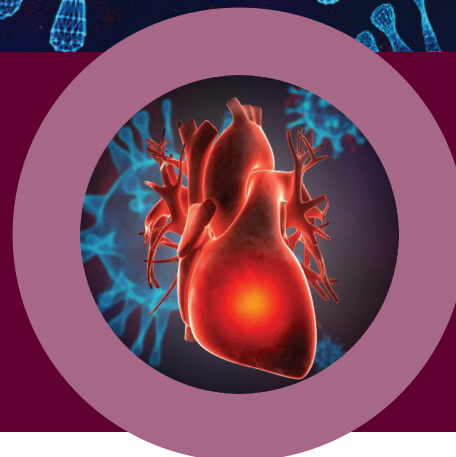
PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 6/2021



EFEK JANGKA PANJANG INFEKSI COVID-19 TERHADAP JANTUNG DAN ENDOTELIAL

Matthew Justyn

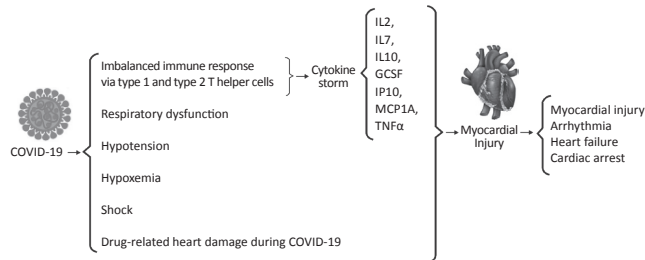


PENDAHULUAN

Sejak penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) pertama kali dilaporkan di Tiongkok pada akhir Desember 2019, penyakit ini sudah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia, dan telah menjadi pandemi yang memengaruhi lebih dari 200 negara. Peningkatan eksponensial dalam jumlah pasien COVID-19 telah membuat kewalahan sistem perawatan kesehatan di seluruh dunia, dengan efek yang belum pernah terjadi sebelumnya tidak hanya pada kesehatan masyarakat, tetapi juga pada kegiatan sosial dan ekonomi. Saat ini, diketahui bahwa virus SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan gangguan multiorgan contohnya seperti pada sistem kardiovaskular, dimana virus ini masuk ke dalam sel dengan cara mengikatkan protein *spike* (S) ke *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada permukaan sel inang yang ada pada jaringan paru, juga pada organ jantung dan sel endotel. SARS-CoV-2 diduga dapat menurunkan regulasi dari konversi angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin 1-7 (Ang 1-7). Hal ini dapat meningkatkan aktivitas Ang II,

yang terus merangsang sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang menyebabkan kerusakan pada jantung dan pembuluh darah. Respon inflamasi yang diperburuk dengan badai sitokin juga mengarah kepada terjadinya kerusakan jaringan otot jantung yang disebabkan karena respon imunitas yang berlebihan seperti sel T dan monosit. Respon imun ini dapat menyebabkan miokarditis. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa adanya peningkatan biomarker kerusakan otot jantung pada pasien pulih COVID-19. Selain itu, beberapa pasien dengan COVID-19 yang semula tanpa komorbid jantung, menunjukkan progresi ke arah takikardia persisten, hipotensi asimtomatik, dan bradikardia. Oleh sebab itu, perlu untuk mendeteksi gangguan jantung sebagai salah satu risiko jangka panjang dari COVID-19. Beberapa biomarker jantung seperti Troponin I, *Creatine Kinase-MB* (CK-MB), dan *N-terminal-proB-type Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) dapat digunakan untuk menilai prognosis efek jangka panjang COVID-19 yang mengarah ke gangguan kardiovaskular. Oleh sebab itu, efek jangka panjang dari infeksi SARS-CoV-2 terhadap kerusakan jantung

dan sel endotel perlu didalami lebih lanjut, sehingga dapat dilakukan deteksi sedini mungkin terhadap kerusakan tersebut (1,2).



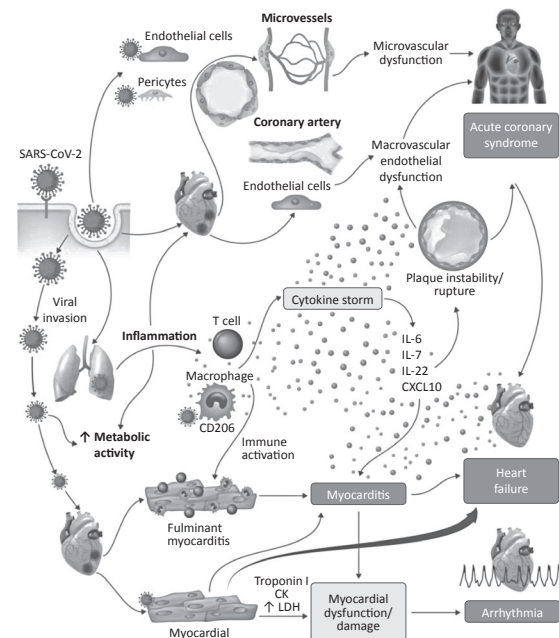
Gambar 3. Pengaruh badai sitokin sistemik yang dikarenakan infeksi SARS-CoV-2 terhadap otot jantung (2).

EPIDEMIOLOGI COVID-19 DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Sekitar 12% pasien COVID-19 ditemukan menderita cedera pada otot jantung (4). Selain itu, dalam studi review menunjukkan bahwa sekitar 5-25% dari kasus pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, mengalami kerusakan otot jantung dengan peningkatan konsentrasi troponin I (5). Prevalensi COVID-19 pada pasien dengan penyakit kardiovaskular (PKV) sulit diperkirakan karena berbagai tingkat pengawasan nasional dan pengumpulan data di seluruh dunia. Berdasarkan laporan dari Cina, hingga 40% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 sudah menderita PKV sebelumnya (6). Di antara 41 pasien yang dirawat di rumah sakit yang terinfeksi COVID-19 di Wuhan, 15% memiliki hipertensi dan 15% memiliki PKV. Studi lain dengan 138 pasien yang terinfeksi COVID-19 di Wuhan ditemukan bahwa 31% pasien memiliki hipertensi dan 15% memiliki PKV. Adanya komorbiditas ini pada pasien berdampak pada prognosis mereka dengan peningkatan risiko penyakit parah. Di antara pasien dengan gejala serius COVID-19, telah ditemukan bahwa 58% menderita tekanan darah tinggi, 25% menderita penyakit jantung, dan 44% diantaranya menderita aritmia. Dalam meta-analisis menunjukkan bahwa tingkat fatalitas kasus secara keseluruhan adalah 2,3% dan 49,0% pada kasus umum dan kritis. Berdasarkan data tersebut, diketahui bahwa, tingkat kematian penderita PKV setinggi 10,5%, sedangkan angka kematian penderita hipertensi adalah 6,0%, yang jauh lebih tinggi daripada pasien tanpa komorbiditas (0,9%) dalam kohort di Cina (7,8,9).

PATOFISIOLOGI EFEK COVID-19 TERHADAP JANTUNG

Virus SARS-CoV-2 melekat pada reseptor ACE2 jaringan jantung sehingga menginduksi terjadinya peradangan otot jantung. Di sisi lain secara tidak langsung, gangguan kardiovaskular terjadi pada pasien COVID-19 karena respon inflamasi sistemik dan disfungsi sistem kekebalan selama perkembangan penyakit. Infeksi COVID-19 menyebabkan respon imun yang tidak seimbang antara *T helper type 1 cell* (Th1) dan *T helper type 2 cell* (Th2) sehingga terjadi 'badai sitokin', hal ini dapat menyebabkan kerusakan otot jantung, disfungsi pernapasan, hipoksemia, syok, atau hipotensi, ARDS, gagal jantung, kerusakan hati, gagal ginjal, serta kerusakan multi organ. Secara langsung maupun tidak langsung manifestasi dari COVID-19 dapat menyebabkan berbagai komplikasi terkait penyakit kardiovaskular (Gambar 1) (10,11,12).



Gambar 2. Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular (11).

PERAN INFLAMASI COVID-19 DALAM PROGRESI PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Respons inflamasi yang dimediasi infeksi COVID-19 dibagi menjadi respon primer dan sekunder. Respon inflamasi primer biasanya terjadi di awal infeksi virus sebelum munculnya antibodi. Hal ini disebabkan karena replikasi virus yang aktif disertai dengan penurunan ACE2 dan respons antivirus dari inang. Respons inflamasi sekunder dimulai dengan imunitas adaptif dan netralisasi antibodi.

Selanjutnya, dilaporkan bahwa setelah infeksi akut, kerusakan otot jantung diperburuk pada pasien dengan peningkatan aktivitas inflamasi, aktivasi trombosit, peningkatan sintesis tromboksan, dan gangguan fungsi fibrinolitik. Selain itu, ada badai peradangan seluler yang disebabkan oleh ketidakseimbangan dalam Th1 dan respon Th2 peningkatan mediator inflamasi termasuk interleukin (IL)-4, IL-10, serta IL-6. Dalam penelitian Liu *et al.* tahun 2020 yang melibatkan 123 pasien yang terkonfirmasi memiliki COVID-19, konsentrasi plasma IL-6 dan 10 lebih tinggi daripada kontrol. Selain itu, sel T CD4⁺ dan CD8⁺ lebih rendah pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah daripada mereka dengan infeksi ringan. Peningkatan konsentrasi protein C-reaktif (CRP) pada pasien COVID-19 menunjukkan terjadinya peradangan. Informasi pada pasien COVID-19 ini menunjukkan bahwa badai sitokin berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan terkait dengan gangguan jantung peradangan (13). Pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah, terjadi peningkatan konsentrasi plasma faktor proinflamasi, seperti IL-1 β , interferon- γ , *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP1), *interferon-inducible protein-10*, dan aktivasi Th1, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF) (4,13,14).

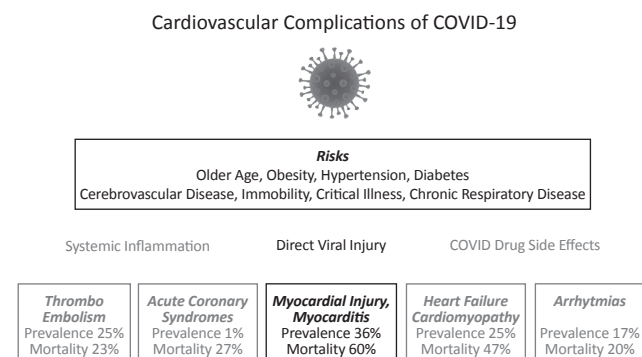
mencapai 60%. Efek COVID-19 terhadap jantung juga karena efek samping pada pengobatan infeksi COVID-19 (Gambar 3) (15,16).

1. Sindrom koroner akut

COVID-19 mengakibatkan kerusakan/cedera kronis dan juga cedera jantung akut pada sistem kardiovaskular. Kerusakan otot jantung yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 meningkatkan kesulitan dan kompleksitas pengobatan pada populasi pasien ini. Risiko kematian di rumah sakit pada pasien COVID-19 yang parah dapat diprediksi melalui penanda cedera otot jantung, dan dikaitkan dengan usia yang lebih tua, respon inflamasi serta komorbiditas kardiovaskular. Informasi tentang mekanisme yang tepat tentang bagaimana COVID-19 dapat menyebabkan cedera otot jantung masih belum diketahui dengan jelas. Namun demikian, beberapa ahli telah dapat menjelaskan mekanisme mengenai cedera otot jantung yang disebabkan oleh infeksi COVID-19, secara langsung menyebabkan peradangan sistemik, kerusakan miosit, fibrosis interstisial otot jantung, destabilisasi plak koroner, dan hipoksia. Pada beberapa pasien yang menderita COVID-19 diketahui memiliki peningkatan pada konsentrasi troponin I jantung (cTnI) (4). Telah dilaporkan bahwa 10 dari 138 (7,2%) pasien dengan COVID-19 mengalami cedera otot jantung akut selama infeksi, dan mereka yang dirawat di ICU cenderung berkembang ke arah komplikasi jantung, serta menunjukkan peningkatan pada konsentrasi *high sensitivity* troponin I. Konsentrasi cTnI secara signifikan meningkat pada pasien yang menderita infeksi COVID-19 yang serius jika dibandingkan dengan individu dengan keparahan penyakit sedang. Penelitian saat ini menunjukkan bahwa 11,8% pasien COVID-19 yang meninggal, dimana sebelum infeksi COVID-19 tidak memiliki penyakit kardiovaskular, mengalami kerusakan otot jantung yang cukup besar yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi cTnI dan serangan jantung selama rawat inap (17). Perburukan COVID-19 pada pasien PKV yang menyebabkan kematian umumnya akibat onset peradangan yang dahsyat (badai sitokin) disertai kejadian kardiovaskular dan akumulasi asam laktat. Pada pasien yang telah di diagnosis *Acute Coronary Syndrome* (ACS) dan COVID-19 seringkali menunjukkan prognosis yang buruk disebabkan oleh nekrosis atau iskemia otot jantung akibat fungsi cadangan jantung lebih rendah. Selain itu, pasien COVID-19 dengan penyakit metabolik kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya akan mengalami peningkatan risiko untuk berkembang menjadi ACS dengan prevalensi 8,0% (18,19,20).

MANIFESTASI EFEK COVID-19 PADA PENYAKIT CARDIOVASKULAR

Infeksi dari SARS-COV-2 dapat menyebabkan berbagai gangguan yang berujung pada penurunan kinerja organ jantung, diperberat dengan faktor risiko seperti umur, hipertensi, dan juga diabetes. Efek COVID-19 terhadap jantung dapat melalui berbagai faktor seperti adanya inflamasi sistemik yang menyebabkan tromboemboli dan sindrom koroner akut dengan tingkat prevalensi mortalitas 23%, melalui infeksi langsung yang menyebabkan peradangan otot jantung dengan prevalensi mencapai 36% dan mortalitas



Gambar 3. Ringkasan komplikasi kardiovaskular yang terkait dengan COVID-19 (15).

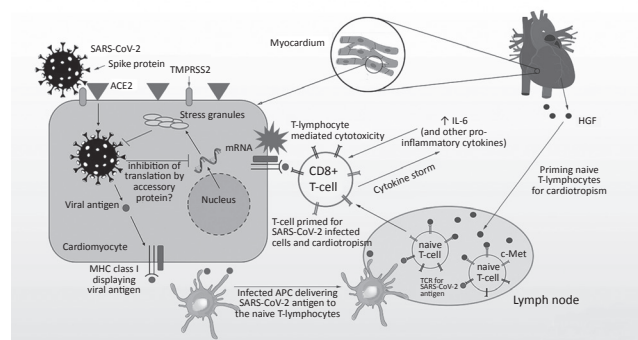
2. Aritmia jantung

Diindikasikan bahwa aritmia jantung berhubungan dengan pasien COVID-19. Aritmia dapat disebabkan oleh gangguan elektrolit dan hemodinamik karena stres inflamasi yang tinggi pada pasien dengan COVID-19. Aritmia ventrikel dan miokarditis akut, dapat muncul sebagai manifestasi klinis pertama. Selain itu, ketidakseimbangan elektrolit yang disebabkan melalui interaksi COVID-19 dengan sistem RAAS dapat berkontribusi pada hipokalemia, yang mengakibatkan peningkatan risiko aritmia (21). Penelitian Si *et al.*, tahun 2020 membuktikan bahwa adanya aritmia pada 44 dari 170 pasien dengan cedera jantung dalam studi kohort retrospektif yang melibatkan 1.284 pasien dengan COVID-19 parah (22). Selain itu, Guo *et al.* melaporkan bahwa aritmia ventrikel yang parah memiliki prevalensi yang lebih tinggi pada kelompok dengan konsentrasi troponin tinggi dibandingkan dengan kelompok yang memiliki konsentrasi troponin normal (23).

3. Miokarditis

Miokarditis mengacu pada peradangan otot jantung akibat berbagai penyakit menular dan tidak menular. Etiologi virus tetap menjadi penyebab utama miokarditis di Amerika Serikat dan telah didokumentasikan sebagai komplikasi pada pasien yang terinfeksi enterovirus termasuk coxsackievirus, parvovirus B-19, H1N1 dan anggota kelompok coronavirus, termasuk MERS. Patofisiologi yang tepat dari miokarditis terkait infeksi SARS-CoV-2 masih sulit dipahami saat ini, mekanisme yang diusulkan mungkin termasuk karena dimediasi oleh sistem imun secara sistemik dan diinduksi infeksi virus langsung (24). Pada miokarditis yang dimediasi imun, respons imun bawaan dapat berkontribusi terhadap cedera otot jantung dengan lanjutan dari kardiomiopati dilatasi. Miokarditis yang dimediasi imun dapat berkembang sebagai respons terhadap pelepasan antigen yang samar dari miosit jantung yang biasanya dipisahkan dari sistem kekebalan setelah cedera yang dimediasi virus. Ada juga bukti untuk mendukung hipotesis bahwa mimikri molekuler yang melibatkan epitop yang dibagi di antara protein kapsid virus, miosin jantung, dan protein tak dikenal lainnya pada permukaan miosit jantung merangsang reaksi autoimun. Ketika virus menghindari sistem kekebalan bawaan, virus bereplikasi dan membuat protein virus yang dapat menyebabkan cedera otot jantung langsung dengan mempromosikan apoptosis seluler dan nekrosis (25,26). SARS-CoV-2 kemungkinan menyebabkan miokarditis pada manusia melalui salah satu jalur yang mirip dengan patogen virus lainnya, dalam kasus COVID-19 virus SARS-CoV-2 menggunakan protein *Spike* untuk mengikat ACE2 agar sel dapat terbuka dan materi virus dapat masuk. SARS-

CoV-2 intraseluler dapat mengganggu pembentukan stres granular sehingga virus dapat bereplikasi dan merusak sel. Kemudian *Antigen presenting cell* (APC) akan membawa antigen dari virus SARS-CoV-2 kepada sel limfosit T yang pada akhirnya CD8 sel T bermigrasi ke kardiomyosit dan menyebabkan peradangan otot jantung melalui badai sitokin. Pada badai sitokin dikeluarkan sitokin proinflamasi ke dalam sirkulasi, aktivasi limfosit T bertambah dan melepaskan lebih banyak sitokin. Ini menghasilkan umpan balik positif dari aktivasi kekebalan dan kerusakan otot jantung (Gambar 4) (27).



Gambar 4. Mekanisme induksi dari miokarditis pada infeksi COVID-19 (27).

EFEK JANGKA PANJANG COVID-19 TERHADAP JANTUNG

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa setelah infeksi COVID-19 akut, satu dari lima orang memiliki gejala yang persisten setelah 5 minggu dan satu dari sepuluh memiliki gejala selama 12 minggu atau lebih lama. Sebuah penelitian di Italia melaporkan bahwa setelah pulih dari COVID-19, 13% dari 143 orang benar-benar bebas dari gejala apapun, sementara beberapa gejala bertahan pada 32% dan 55% pasien. Secara signifikan, dua perlima pasien melaporkan kualitas hidup yang memburuk. *Systematic review* dan meta-analisis menunjukkan bahwa gejala pasca-covid, terutama gangguan pernapasan dan cepat lelah terjadi di lebih dari 60% orang yang sebelumnya terinfeksi oleh SARS-CoV-2. Menurut CDC, gejala yang paling umum adalah kelelahan, sesak napas, batuk, nyeri sendi, dan nyeri dada. Masalah lain termasuk masalah kognitif, kesulitan berkonsentrasi, depresi, nyeri otot, sakit kepala, detak jantung cepat dan demam intermiten. Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan beberapa orang mengalami masalah jantung, termasuk radang otot jantung. Faktanya, penelitian tahun 2019 oleh Becker dan DeFilippis *et al.* menunjukkan bahwa 60% orang yang pulih dari COVID-19 memiliki tanda-tanda peradangan jantung yang berkelanjutan, yang dapat menyebabkan gejala umum sesak napas, palpitasi, dan detak jantung yang

cepat. Peradangan ini muncul bahkan pada mereka yang memiliki kasus COVID-19 ringan dan yang tidak memiliki masalah medis sebelumnya (28,29).

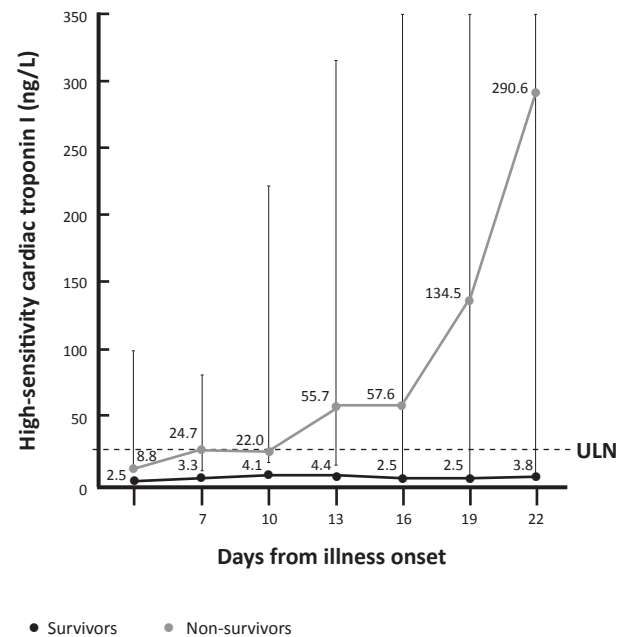
BIOMARKER EFEK COVID-19 TERHADAP JANTUNG

Ada beberapa biomarker cedera otot jantung yang berkaitan secara tidak langsung dengan tingkat keparahan COVID-19. Penemuan tentang bagaimana fungsi biomarker yang berperan pada perjalanan penyakit dapat membantu dokter mengenali komplikasi penyakit COVID-19 ke arah jantung dan dapat meningkatkan prognosinya. Selain itu, di sebagian besar studi klinis, perubahan signifikan dalam tingkat biomarker cedera otot jantung merupakan standar utama untuk menentukan apakah pasien COVID-19 mengalami cedera otot jantung akibat infeksi. Namun, biomarker cedera otot jantung dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti infeksi, hipoksia, dan fungsi ginjal, oleh karena itu, potensi 'positif palsu' untuk cedera otot jantung pada pasien dengan COVID-19 harus diperhatikan. Penelitian Kermali *et al.* tahun 2020 membuktikan bahwa konsentrasi yang lebih tinggi dari beberapa biomarker, seperti *myohemoglobin* (MYO), CK-MB, NT-proBNP, dan cTnI terkait dengan tingkat keparahan dan tingkat kasus fatal pada pasien dengan COVID-19. Selanjutnya, CRP, serum amiloid A, IL-6, laktat dehidrogenase, rasio neutrofil-limfosit, D-dimer, troponin jantung, biomarker ginjal, limfosit dan jumlah trombosit memiliki peran dalam pemantauan infeksi COVID-19. Lebih khusus lagi, ada atau tidak adanya cedera otot jantung atau miokarditis tidak boleh hanya didasarkan pada biomarker cedera otot jantung, melainkan harus ditentukan setelah pertimbangan yang cermat dari semua parameter klinis pasien, yaitu bersama dengan hasil prosedur dan tes tambahan, seperti elektrokardiogram (EKG), pencitraan, dan patologi. Beberapa marker yang dapat diukur untuk melihat gangguan atau cedera jantung pada pasien COVID-19 adalah (30,31):

1. Cardiac Troponin I/T

COVID-19 adalah pneumonia virus yang dapat menyebabkan peradangan sistemik parah dan ARDS, dan keduanya kondisi memiliki efek mendalam pada jantung. Sebagai penanda kuantitatif kardiomiosit cedera, konsentrasi troponin I/T jantung pada pasien dengan COVID-19 harus dilihat sebagai kombinasi dari penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya hingga cedera akut terkait COVID-19. Studi kohort dari pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Cina menunjukkan bahwa 5-25% pasien memiliki peningkatan troponin T/I jantung, dan temuan ini lebih sering terjadi pada pasien yang dirawat di ICU dan pada pasien yang

meninggal. Konsentrasi tetap dalam kisaran normal di mayoritas yang selamat. Pada penderita kasus sedang sampai parah, konsentrasi troponin juga secara progresif meningkat secara paralel dengan keparahan COVID-19 dan perkembangan ARDS (Gambar 5). Peningkatan yang nyata pada konsentrasi troponin T/I jantung (misalnya >5 kali ULN) dapat mengindikasikan adanya syok sebagai bagian dari COVID-19 (32,33,34).



Gambar 5. Grafik peningkatan konsentrasi hs-Troponin I pada pasien COVID-19 (34).

2. N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-ProBNP)

Sebagai penanda kuantitatif stres hemodinamik dan gagal jantung, konsentrasi BNP/NT-proBNP pada pasien dengan COVID-19 harus dilihat sebagai kombinasi dari ada/luasnya penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya penyakit jantung dan/atau stres hemodinamik akut terkait COVID-19. Setidaknya untuk beberapa tingkat, pelepasan BNP/NT-proBNP tampaknya terkait dengan tingkat stres hemodinamik ventrikel kanan (35).

3. Protein Unstable Lesion Signature (PULS)

Protein Unstable Lesion Signature (PULS) merupakan marker disfungsi endotel dan prediktor ACS yang ditujukan untuk mengetahui risiko terhadap serangan jantung dengan mengukur faktor risiko klinis utama termasuk usia, jenis kelamin, status diabetes, riwayat keluarga serangan jantung, dan biomarker protein yang berbeda. Semua penanda ini berhubungan dengan jalur biologis yang mendasari pembentukan lesi jantung, perkembangannya dan kejadian ruptur pembuluh darah. Metodologi penilaian risiko jantung yang disempurnakan ini memberikan peningkatan perhitungan risiko jangka

pendek (5 tahun) pasien untuk serangan jantung. Pecahnya lesi jantung yang tidak stabil menjadi penyebab 75% serangan jantung, dimana PULS ini menggunakan 9 biomarker untuk mengukur respons imun tubuh terhadap kerusakan endotel arteri koroner yang menyebabkan ruptur lesi yang tidak stabil (Tabel 1), dimana pemeriksaan PULS ini telah divalidasi dari sebuah studi prospektif *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*, mengenai prevalensi penyakit kardiovaskular berdasarkan subklinis dan progresinya (36).

Tabel 1. Biomarker Pemeriksaan PULS (36).

• <i>Monocyte Chemotactic Protein-3 (MCP-3)</i> : Berperan dalam memandu arah dan aktivitas sel imun
• sFas: Berperan dalam mencegah kematian sel
• Fas Ligand: Berperan dalam memulainya kematian sel
• Eotaxin: Berperan dalam mengaktifkan sel imun pada area kerusakan
• CTACK: Bertugas dalam membantu membersihkan jaringan yang rusak
• IL-16: Berfungsi untuk merekrut dan mengaktifkan sel-sel imun
• HGF: Merangsang perbaikan jaringan
• Kolesterol HDL: Berfungsi dalam membantu menghilangkan kolesterol jahat
• HbA1c: Biomarker penanda diabetes, dengan mengetahui rata-rata glukosa selama 3 bulan terakhir.

SKRINING EFEK JANGKA PANJANG BAGI PENYINTAS COVID-19

Infeksi SARS-CoV-2 atau penyakit COVID-19 dapat menyebabkan gangguan jangka panjang, pemeriksaan rutin untuk mengetahui status kesehatan tubuh perlu dilakukan bagi para penyintas. Jangka waktu pemeriksaan rutin secara pasti belum jelas, tetapi beberapa literatur menyatakan bahwa pemeriksaan untuk gangguan dari infeksi COVID-19 dapat dilakukan setelah 6 minggu seseorang dinyatakan negatif dari infeksi COVID-19. Pemeriksaan rutin ini dapat mencakup berbagai gangguan yang disebabkan oleh COVID-19 seperti pemeriksaan terkait kesehatan jantung, kerusakan endotel, tingkat koagulasi darah, dan juga status antibodi tubuh terhadap virus SARS-CoV-2 (37).

KESIMPULAN

Infeksi dari COVID-19 tidak hanya menyerang paru-paru saja, tetapi juga organ lain seperti jantung. Infeksi ini dapat menyebabkan berbagai kerusakan pada jantung baik secara lokal maupun sistemik seperti adanya peradangan otot jantung atau miokarditis, gangguan aritmia jantung dan juga sindrom koroner akut. Pemeriksaan yang komprehensif diperlukan untuk mengetahui efek jangka panjang dari COVID-19 terhadap jantung sehingga prevensi dan intervensi dini dapat segera dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dalia T, Lahan S, Ranka S, Acharya P, Gautam A, Goyal A et al. Impact of congestive heart failure and role of cardiac biomarkers in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2021;73(1):91-8.
2. Becker R. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020;50(3):512-24.
3. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat S, Taghizadeh H, Akbari A, inabadi M, Savardashtaki A et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(3):345-57.
4. Huang, C., Y. Wang, X. Li, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
5. Wang, D., B. Hu, C. Hu, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-69.
6. Ganatra, S., Hammond, S. and Nohria, A., The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients With Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC: CardioOncology.* 2020;2(2):350-55.
7. Chen, N., M. Zhou, X. Dong, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;15:395(10223):507-13.
8. Li, B., J. Yang, F. Zhao, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-38.
9. Novel, C.P.E.R.E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel corona virus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145.
10. Wong, C.K., C.W. Lam, A.K. Wu, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103.

11. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
12. Becker R. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020;50(3):512-24.
13. Liu, J., S. Li, J. Liu, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.
14. Mann, D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91(11):988-98.
15. Lee C, Ali K, Connell D, Mordi I, George J, Lang E et al. COVID-19-Associated Cardiovascular Complications. *Diseases*. 2021;9(3):47.
16. Yelin, D.; Margalit, I.; Yahav, D.; Runold, M.; Bruchfeld, J. Long COVID-19—It's not over until? *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;27:506-08.
17. Chen, N., M. Zhou, X. Dong, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
18. Li, B., J. Yang, F. Zhao, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-38.
19. Peng, Y.D., K. Meng, H.Q. Guan, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(0):E004.
20. Tan, W. and J. Aboulhosn. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020;309:70-7.
21. Kochi, A.N., A.P. Tagliari, G.B. Forleo, G.M. Fassini, and C. Tondo. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-8.
22. Si, D., B. Du, L. Ni, et al. Death, discharge and arrhythmias among patients with COVID-19 and cardiac injury. *CMAJ* 2020;192(28):E791-E798.
23. Guo, T., Y. Fan, M. Chen, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):1-8.
24. Esfandiarei, M.; McManus, B.M. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Ann. Rev. Pathol*. 2008;3:127-55.
25. Pirzada, A.; Mokhtar, A.T.; Moeller, A.D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open*. 2020, 2, 278-85.
26. Blauwet, L.A.; Cooper, L.T. Myocarditis. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010;52:274-88.
27. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji M et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71.
28. Becker RC Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):33-42.
29. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, de Lemos JA, ArbabZadeh A, Newby LK, Morrow DA. Assessment and treatment of patients with Type 2 myocardial infarction and acute nonischemic myocardial injury. *Circulation*. 2019;140(20):1661-78.
30. Kermali, M., R.K. Khalsa, K. Pillai, Z. Ismail, and A. Harky. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sciences*. 2020;254:117788.
31. Wei, Z.Y. and H.Y. Qian. [Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(0):E006.
32. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-48.
33. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, Huang JA, Cao B, Guo Q. Community-Acquired Pneumonia-China N. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit Care Med*. 2020;48(4):451-58.
34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
35. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL, Jr., Heart Failure Association of the European Society of C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31.
36. Cross DS, McCarty CA, Hytopoulos E, Beggs M, Nolan N, Harrington DS, et al. Coronary risk assessment among intermediate risk patients using a clinical and biomarker based algorithm developed and validated in two population cohorts. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(11):1819-30.
37. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 8 November 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/long-term-effects/index.html>

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 6/2021

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Ardian Susanto, M.Farm.
Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

November 2021 - PR0004292