

TELAAH PUSTAKA

**SINDROM COVID-19 YANG MEMANJANG DAN KAITANNYA DENGAN
KARDIOVASKULAR: SUDUT PANDANG KARDIOLOG**
*(LONG COVID-19 SYNDROME AND ITS RELATION TO CARDIOVASCULAR:
CARDIOLOGIST POINT OF VIEW)*

Sidhi Laksono^{1,2}

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, RS Pusat Pertamina, Jakarta Selatan,
Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

Email korespondensi: sidhilaksono@uhamka.ac.id

ABSTRAK

COVID-19 telah menjadi pandemi dan pasien paska COVID-19 sering kali menunjukkan gejala yang berkepanjangan termasuk keluhan pada kardiovaskular. Gejala yang memanjang ini dikenal dengan sindrom COVID-19 yang memanjang atau sindrom long COVID. Sindroma tersebut melibatkan jantung dengan gejala nyeri dada, sesak nafas, cepat lelah, berdebar, dan rasa melayang diakibatkan perubahan posisi. Adapun beberapa mekanismenya berupa cedera miokard sekunder akibat miokarditis karena virus atau kerusakan imun, iskemik miokard akibat trombosis mikrovaskuler, dan hipoksemia. Pemeriksaan penunjang perlu dikerjakan untuk menyingkirkan sebab utama keluhan tersebut. Adapun tata laksana untuk sindrom COVID-19 yang memanjang pada kardiovaskular belum ada rekomendasinya. Penanganan multidisiplin diperlukan untuk mengatasi sindrom ini.

Kata kunci: gejala klinis, mekanisme, penanganan multidisiplin, sindrom COVID-19 *post* akut, sistem kardiovaskular

ABSTRACT

COVID-19 has become a pandemic and post-COVID-19 patients often show prolonged symptoms including cardiovascular complaints. This prolonged symptom is known as the long COVID-19 syndrome. The syndrome can affect the heart with symptoms of chest pain, shortness of breath, fatigue, palpitations, and light-headed postural dizziness. Some of the mechanisms include secondary myocardial injury due to viral myocarditis or immune damage itself, myocardial ischemia due to microvascular thrombosis and hypoxemia. Investigations need to be done to rule out the main cause of the complaint. There is no recommendation for the management of the cardiovascular long COVID-19 syndrome. Multidisciplinary treatment is needed to overcome this syndrome.

Keywords: cardiovascular system, clinical symptoms, mechanism, multidisciplinary management, post-acute COVID-19 syndrome

PENDAHULUAN

Dengan perkembangan pandemi global COVID-19, ada banyak bukti bahwa beberapa pasien mengalami gejala berkepanjangan yang sering melibatkan banyak organ dan sistem di luar periode awal infeksi akut COVID-19. Banyak yang melaporkan gejala kardiopulmonal dan neurologis yang masih dirasakan, yaitu kelelahan kronis, dispnea, nyeri dada, dan disautonomia—bahasa sehari-hari dikenal sebagai "sindrom COVID-19 yang memanjang atau *long COVID-19 syndrome*". Dari pasien yang dipulangkan, sebanyak 60-80% melaporkan setidaknya memiliki satu gejala sisa setelah 50 hari sejak diagnosis awal COVID-19.¹⁻³

Dari bagian jantung, sering kali dihubungkan dengan cedera jantung akibat COVID. Cedera jantung yang didefinisikan sebagai peningkatan serum troponin, telah didokumentasikan sebanyak 45% pasien rawat inap dengan COVID-19 dan berkaitan dengan hasil yang lebih buruk. Diduga bahwa jenis cedera ini terkait dengan gejala yang menetap setelah resolusi infeksi akut dan sebagai bagian dari sindrom *long COVID*. Artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran singkat mengenai sindrom COVID-19

yang memanjang berkaitan dengan bidang jantung atau kardiovaskular.³⁻⁵

PEMBAHASAN

Komplikasi Kardiak akibat COVID-19

Cedera jantung didefinisikan sebagai peningkatan serum troponin dengan 45% pasien rawat inap dengan COVID-19 berkaitan dengan luaran yang lebih buruk. Beberapa mekanisme potensial terjadinya cedera miokard sekunder akibat infeksi SARS-CoV-2 telah diusulkan. Mekanisme ini termasuk miokarditis baik dari toksisitas virus langsung dan/atau akibat dari kerusakan imun itu sendiri. Mekanisme lainnya adalah iskemia miokard akibat trombosis mikrovaskular dan/atau hipoksemia terkait COVID-19. Data histopatologi dari 201 pasien COVID-19 yang dilakukan biopsi endomiokard (N = 9) atau otopsi (N = 192) menunjukkan bahwa miokarditis hanya terdapat sebesar 4,5%. Akan tetapi, tidak jelas jika salah satu dari manifestasi jantung ini terjadi selama COVID-19 akut yang menyebabkan konsekuensi jangka panjang yang signifikan. Dalam sebuah penelitian terhadap 26 atlet perguruan tinggi dengan infeksi SARS-CoV-2 ringan atau tanpa gejala, MRI jantung mengungkapkan diagnosis miokarditis

pada 15% peserta, dan cedera miokard sebelumnya pada 30,8% peserta.^{3,5-7}

Cedera miokard seperti yang didefinisikan oleh peningkatan kadar troponin, ditunjukkan pada pasien dengan COVID-19 akut berat bersamaan dengan penyakit tromboemboli. Peradangan miokard dan miokarditis, serta aritmia jantung ditemukan setelah infeksi SARS-CoV-2. Dalam sebuah penelitian di Jerman terhadap 100 pasien yang baru saja sembuh dari COVID-19, pencitraan resonansi magnetik jantung (dilakukan rerata 71 hari setelah diagnosis COVID-19) 78% menunjukkan adanya keterlibatan jantung dan 60% peradangan miokardium. Adanya komorbiditas kronis, durasi dan tingkat keparahan penyakit COVID-19 akut, dan waktu sejak diagnosis awal tidak berkorelasi dengan temuan tersebut. Pada 26 atlet perguruan tinggi dengan olah raga kompetitif yang terdiagnosis COVID-19 yang tidak ada memerlukan rawat inap dan mayoritas tanpa gejala berjumlah 12 orang (46%) dan memiliki bukti miokarditis atau cedera miokard sebelumnya oleh pencitraan resonansi magnetik (MRI) rutin. Peningkatan insiden gagal jantung sebagai sekuel utama COVID-19 menjadi perhatian dengan implikasi potensial yang cukup besar untuk populasi umum orang dewasa yang lebih tua dengan multimorbiditas, dan pasien muda yang sebelumnya sehat, termasuk atlet.⁷⁻⁹

Patologi dan Patofisiologi

Mekanisme yang menyebabkan sindroma COVID-19 yang memanjang termasuk diantaranya; invasi virus secara direk, penurunan regulasi ACE2, inflamasi dan respons imunologi yang memengaruhi integritas struktural miokardium, perikardium, dan sistem konduksi. Studi otopsi pada 39 kasus COVID-19 mendeteksi virus di jaringan jantung dari 62,5% pasien. Respon inflamasi selanjutnya dapat menyebabkan kematian kardiomyosit dan perubahan lemak-berserat dari protein desmosomal yang penting untuk perlekatan sel-ke-sel.^{10,11}

Pasien yang sembuh mungkin mengalami peningkatan kebutuhan kardiometabolik secara persisten, seperti yang diamati dalam evaluasi jangka panjang dari penderita SARS. Hal ini terkait dengan penurunan cadangan jantung, penggunaan kortikosteroid dan disregulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA). Dalam SRAA, ACE2 mengkatalisasi konversi angiotensin II menjadi angiotensin 1-7 yang bertindak sebagai vasodilator yang memberikan efek perlindungan pada sistem kardiovaskular. Peningkatan angiotensin II pada pasien COVID-19 berkaitan dengan hiperpermeabilitas vaskular dan cedera paru akut yang berat, hipokalsemia dan tanda hiperaldosteronisme. Ekspresi reseptor ACE2 pada miosit, sel endotel

koroner, dan otot polos arteri meningkatkan risiko kerusakan organ pada individu dengan COVID-19. Hal disebabkan virus menggunakan reseptor ini untuk masuk ke dalam sel.¹²⁻¹⁶

Fibrosis miokard atau jaringan parut, dan kardiomiopati akibat infeksi virus dapat menyebabkan *re-entry* aritmia. COVID-19 dapat menyebabkan aritmia disebabkan keadaan katekolaminergik yang meningkat karena sitokin seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* yang dapat memperpanjang potensial aksi ventrikel dengan memodulasi ekspresi saluran ion kardiomyosit. Disfungsi otonom setelah penyakit virus mengakibatkan sindrom takikardia postural ortostatik dan sinus takikardia. Hal ini telah dilaporkan sebagai akibat dari modulasi adrenergik.^{13,17}

Definisi Sindrom COVID-19 yang Memanjang

Secara luas, penyakit COVID-19 berkaitan dengan keterbatasan fisik menengah dan berpotensi jangka panjang yang signifikan. Sindrom COVID-19 yang memanjang umumnya digunakan untuk mendefinisikan pasien dengan gejala persisten setelah COVID-19 akut yaitu setelah 4 minggu.^{2,3}

Sindrom COVID-19 yang Memanjang dan Kaitannya dengan Kardiovaskular

Long COVID-19 ini berkaitan dengan gejala kardiovaskular jika terdapat keluhan-keluhan antara lain nyeri dada, sesak nafas dan cepat lelah, sering berdebar, dan pusing akibat perubahan posisi. Keluhan-keluhan tersebut ditunjukkan secara rinci pada Tabel 1. Nyeri dada persisten atau baru yang tidak dapat dijelaskan terjadi pada pasien pasca-COVID-19. Prioritas klinis adalah untuk memisahkan nyeri dada muskuloskeletal dan non-spesifik lainnya dari kondisi kardiovaskular yang serius. Etiologi jantung dapat terjadi dengan beberapa faktor risiko jantung, cedera jantung yang terdokumentasi dan/atau gelombang Q baru atau kelainan gelombang ST-T pada elektrokardiogram, selama atau setelah penyakit COVID-19 awal.^{18,19}

Sesak napas biasa terjadi setelah COVID-19. Sesak napas yang berat jarang terjadi pada pasien yang tidak dirawat di rumah sakit jika hal tersebut terjadi memerlukan rujukan segera. Sesak napas cenderung membaik dengan latihan pernapasan. Sifat kelelahan yang mendalam dan berkepanjangan pada beberapa pasien pasca COVID-19 akut memiliki ciri yang sama dengan sindrom kelelahan kronis setelah infeksi serius lainnya termasuk SARS, MERS, dan pneumonia. Etiologi jantung berkaitan dengan peningkatan tingkat peptida natriuretik tipe-b, disfungsi ventrikel kiri

pada pencitraan kardiak, dan/atau bukti radiografi dari edema paru.²⁰

Keluhan berdebar-debar sering ditemukan pada kasus sindrom COVID-19 yang memanjang. Etiologi jantung terjadi jika terkait dengan prasinkop atau sinkop dan aritmia yang terdeteksi pada Holter atau perangkat pemantau jantung lainnya.

Untuk pasien dengan sinus takikardia persisten, pertimbangkan etiologi jantung tanpa adanya penyebab sistemik (misalnya, demam, anemia, dan hipoksia). Selain itu, gejala ditemukan seperti keluhan kepala pusing. Etiologi kardiovaskular dapat terjadi jika terdapat hipotensi ortostatik yang terdokumentasi.^{21,22}

Tabel 1 Gejala klinis sindrom COVID-19 yang memanjang dan kaitannya dengan kardiovaskular

Gejala	Kemungkinan Etiologi	Pemeriksaan yang Mungkin Dikerjakan
Nyeri dada	Myoperikarditis	EKG, troponin, ekokardiografi, MRI kardiak
	Penyakit jantung iskemik	EKG, tes fungsional untuk iskemik
	Gagal jantung kongestif	EKG, BNP/NT-proBNP, ekokardiografi
Sesak nafas	Penyakit tromboemboli, hipertensi paru	Radiografi thorak, tes fungsi paru, CT Scan
	Aritmia	EKG, tes Holter
Palpitasi	Sinus takikardia	EKG, <i>active stand test</i>
	Disotonomi kardiak	Tanda vital saat berdiri, <i>active stand test</i>
Pusing akibat perubahan posisi		

Dikutip dari: Lagana *et al.*, 2021, Caro-Codón *et al.*, 2021, Mohammadyari *et al.*, 2021, dan Dani *et al.*, 2021¹⁹⁻²²

Tata Laksana dan Penanganan Multidisiplin

Meskipun belum ada rekomendasi untuk tata laksana gejala jantung pada pasien sindrom COVID-19 yang memanjang. Sementara ini, tata laksana berbasis pada pedoman pasien dengan

penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya dan kondisi kardiovaskular dapat bermanifestasi dalam sindrom COVID-19 yang memanjang menjadi pilihan terapi potensial. Oleh sebab itu, penyelidikan dan pengamatan berkelanjutan terhadap biomarker jantung

adalah hal yang penting. Pasien dengan temuan atau gejala jantung baru harus dikelola menggunakan perawatan kontemporer, mirip dengan pasien tanpa riwayat infeksi COVID-19.

Ketika intervensi rehabilitasi atau latihan tidak dapat dilakukan dalam kontak langsung dengan pasien, telerehabilitasi dapat membantu sebagai strategi alternatif. Hal ini melibatkan penggunaan panggilan video atau *platform* yang terstruktur secara memadai. Dalam rehabilitasi jantung, sudah ada strategi yang dijelaskan dalam literatur dengan penggunaan tele-rehabilitasi untuk jumlah pasien yang lebih tinggi dan untuk rasio biaya/efektivitas yang menguntungkan.³⁷

Telerehabilitasi jantung utamanya didasarkan pada latihan olahraga dalam mode interval atau daya tahan dengan latihan senam atau penggunaan *ergometer cycle* atau *treadmill*. Intensitas latihan ditetapkan untuk setiap pasien berdasarkan penilaian awal, parameter hemodinamik dinilai dari jarak jauh dengan perangkat seperti oksimeter dan telemetri dengan gejala yang dinilai dengan skoring, seperti skala Borg untuk dispnea dan RPE.^{38,39}

Studi jangka panjang lebih lanjut diperlukan untuk menentukan insiden dan perjalanan klinis kerusakan miokard yang disebabkan oleh COVID-19 untuk menerapkan skrining pencitraan jantung

rutin yang memungkinkan pengobatan sindrom jantung pasca-COVID-19.⁴⁰

KESIMPULAN

Sindrom COVID-19 yang memanjang dan kaitannya dengan kardiovaskular membutuhkan pengetahuan mengenai mekanisme, gejala klinis, tata laksana, dan konsultasi multidisiplin. Hal ini diharapkan agar para praktisi klinis lebih memahami secara spesifik tentang sindrom ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis ucapkan terima kasih kepada departemen kardiologi dan kedokteran vaskular Fakultas Kedokteran UHAMKA dan SMF Jantung RS Pusat Pertamina yang telah membantu penyusunan artikel ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 129.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, *et al.* Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
3. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Cardiac injury is associated with

- severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 665–677.
4. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013–1022.
 5. Prasitlumkum N, Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, *et al.* Incidence of Myocardial Injury in COVID-19-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Basel Switz* 2020; 8: E40.
 6. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, *et al.* Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 314–325.
 7. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, *et al.* Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 116–118.
 8. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, *et al.* Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265–1273.
 9. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 1723–1724.
 10. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, *et al.* Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1281–1285.
 11. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, *et al.* Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17: 1463–1471.
 12. Wu Q, Zhou L, Sun X, *et al.* Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep* 2017; 7: 9110.
 13. Liu PP, Blet A, Smyth D, *et al.* The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* 2020; 142: 68–78.
 14. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, *et al.* SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-

- 19? *Eur Heart J* 2020; 41: 1801–1803.
15. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, *et al.* COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1648–1655.
16. Chen L, Li X, Chen M, *et al.* The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 1097–1100.
17. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, *et al.* Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 63–64.
18. McCorkell L, S. Assaf G, E. Davis H, *et al.* Patient-Led Research Collaborative: embedding patients in the Long COVID narrative. *Pain Rep* 2021; 6: e913.
19. Laganà N, Cei M, Evangelista I, *et al.* Suspected myocarditis in patients with COVID-19: A multicenter case series. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24552.
20. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, *et al.* Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 456–464.
21. Mohammadyari E, Ahmadi I, Mohammadyari A, *et al.* The frequency of arrhythmias in COVID-19 patients, a study in the Shahid Mostafa Khomeini Hospital of Ilam from March to August 2020. *New Microbes New Infect* 2021; 41: 100867.
22. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, *et al.* Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med Lond Engl* 2021; 21: e63–e67.
23. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615.
24. Crook H, Raza S, Nowell J, *et al.* Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648.
25. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, *et al.* Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
26. Alwan NA. Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths. *Nature* 2020; 584: 170.
27. De Biase S, Cook L, Skelton DA, *et al.* The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age Ageing* 2020; 49: 696–700.
28. Smith AP. Post-viral Fatigue: Implications for Long Covid. *Asian J Res Infect Dis* 2021; 17–23.
29. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, *et al.* Post-COVID-19 Syndrome

- (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 1782–1791.
30. Montelongo A, Becker JL, Roman R, *et al.* The management of COVID-19 cases through telemedicine in Brazil. *PLoS ONE* 2021; 16: e0254339.
31. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Med Kaunas Lith* 2021; 57: 418.
32. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 69.
33. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, *et al.* Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 5329.
34. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, *et al.* Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother* 2020; 66: 73–82.
35. Calabrese M, Garofano M, Palumbo R, *et al.* Exercise Training and Cardiac Rehabilitation in COVID-19 Patients with Cardiovascular Complications: State of Art. *Life* 2021; 11: 259.
36. Zhao H-M, Xie Y-X, Wang C, *et al.* Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1595–1602.
37. Clark RA, Conway A, Poulsen V, *et al.* Alternative models of cardiac rehabilitation: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 35–74.
38. Boldrini P, Bernetti A, Fiore P, *et al.* Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56: 316–318.
39. Piotrowicz E, Piepoli MF, Jaarsma T, *et al.* Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *Int J Cardiol* 2016; 220: 408–413.
40. Gasecka A, Pruc M, Kukula K, *et al.* Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiol J* 2021; 28: 353–354.