



TINJAUAN PUSTAKA

COVID-19 DAN SISTEM KARDIOVASKULAR: SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Leonardo Alpha Diaz,¹ Anak Agung Istri Nanda Pramesthi Cahyani¹

ABSTRAK

Pendahuluan: Pada tahun 2019, infeksi virus SARS-CoV-2 pertama kali dilaporkan di Wuhan, China. Penularan virus SARS-CoV-2 sangat cepat dengan menggunakan media droplet maupun aerosol, sehingga dengan mudah menyebar ke seluruh penjuru dunia. Hingga kini, total jumlah kasus COVID-19 global telah mencapai angka ratusan juta kasus. COVID-19 sendiri telah banyak dilaporkan memiliki hubungan dengan sistem kardiovaskular.

Pembahasan: Virus SARS-CoV-2 menginfeksi tubuh manusia dengan cara berikatan pada reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). Selain pada paru-paru, reseptor ACE2 dapat ditemukan pada beberapa organ tubuh lainnya, seperti jantung, hati, ginjal, dan lain-lain. Maka dari itu, pasien COVID-19 sering kali memiliki manifestasi klinis di luar paru-paru. Beberapa kondisi patologik yang terdapat pada pasien COVID-19 (seperti respon imun yang berlebih, disfungsi endotel dan gangguan pembekuan darah, ataupun infeksi langsung dari virus SARS-CoV-2) berpotensi menyebabkan kerusakan pada sistem kardiovaskular.

Simpulan: COVID-19 memiliki hubungan erat dengan sistem kardiovaskular. Komorbiditas pada sistem kardiovaskular meningkatkan kerentanan seorang individu terserang COVID-19 dan memperparah perjalanan penyakitnya. Begitu juga sebaliknya, COVID-19 berpotensi memicu gangguan dan penyakit pada sistem kardiovaskular.

Kata kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE2, Kardiovaskular, Hiperinflamasi

ABSTRACT

Introduction: In 2019, the first case of SARS-CoV-2 infection was reported in Wuhan, China. SARS-CoV-2 virus has rapid transmission through droplets or aerosols, so that the virus spreads easily all over the world. Up to now, global COVID-19 cases have reached hundreds of millions of cases. COVID-19 itself has been reported to be associated with the cardiovascular system.

Discussion: SARS-CoV-2 virus infect human body through binding to *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) receptor. Aside from the lung, ACE2 receptors can be found in some other organs, such as heart, liver, kidney, etc. Therefore, COVID-19 patients frequently have extrapulmonary clinical manifestations. Several pathological conditions in COVID-19 patients (excess immune response, endothelial dysfunction and coagulation disruption, or direct infection of SARS-CoV-2 virus) have a potential to cause damage in cardiovascular system.

Conclusion: COVID-19 is tightly associated with cardiovascular system. Comorbidity in the cardiovascular system increases the susceptibility of someone to get COVID-19 and worsens the disease progression. The other way around, COVID-19 also potentiates to trigger cardiovascular diseases.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE2, Cardiovascular, Hyperinflammation

PENDAHULUAN

Pada tahun 2019 silam, terdapat ledakan kasus pertama virus SARS-CoV-2 di Wuhan, China yang telah menewaskan lebih dari 1.800 jiwa dan menginfeksi hingga 70.000 individu dalam kurun waktu 55 hari.^[1] Dengan cepat, infeksi virus SARS-CoV-2 menyebar ke seluruh penjuru dunia. Hingga pada tanggal 11 Maret 2020, World Health Organization (WHO) akhirnya mendeklarasikan COVID-19 sebagai sebuah pandemi global.^[2] Penularannya yang cepat dari satu individu ke individu lainnya dapat dikaitkan dengan mekanisme penyebarannya melalui droplet maupun aerosol dari individu yang telah terinfeksi.^[3] Hingga kini pada tanggal 9 Maret 2022, jumlah kasus COVID-19 telah tercatat sebanyak 450.628.564 kasus di seluruh dunia.^[4]

Studi-studi telah banyak melaporkan hubungan erat antara COVID-19 dengan penyakit pada sistem kardiovaskular.^[5] Pasien COVID-19 dengan faktor risiko atau penyakit kardiovaskular dilaporkan memiliki gejala dan prognosis yang lebih buruk.^[6-8] COVID-19 sendiri juga diketahui berpotensi struktur protein yaitu, *spike* (S), membran (M), envelop (E), dan nukleokapsid (N). Protein S berperan

mendorong perkembangan dari penyakit kardiovaskular.^[5] Manifestasi kardiovaskular pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan tingkat keparahan penyakit hingga angka mortalitas.^[9] Maka dari itu, komorbiditas dan/atau manifestasi kardiovaskular pada COVID-19 merupakan sebuah hal yang penting untuk dibahas.

PEMBAHASAN

Infeksi Virus SARS-CoV-2 dalam Tubuh Manusia

COVID-19 disebabkan oleh infeksi dari virus *severe acute respiratory syndrome* (SARS) *coronavirus-2* yang merupakan varian baru dari keluarga *coronaviridae*.^[6,10] Virus SARS-CoV-2 tergolong ke dalam *betacoronavirus* yang 80% menyerupai virus SARS-CoV sebelumnya, serta diperkirakan berasal dari kelelawar. SARS-CoV-2 merupakan virus RNA positif rantai panjang, tersusun dari protein peplomer, dan berbentuk seperti *crown* atau mahkota yang menjadi asal nama dari 'coronavirus' itu sendiri.^[6,11] Virus SARS-CoV-2 memiliki empat besar bagi kemampuan virus SARS-CoV-2 untuk berikatan dan melakukan penetrasi pada sel tubuh

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

manusia. Protein S terdiri dari S1 yang membantu virus berikatan dengan reseptor di sel tubuh dan S2 yang membantu virus agar dapat bergabung dengan sel membran tubuh.^[11,12]

Virus SARS-CoV-2 menginfeksi tubuh manusia dengan cara berikatan pada reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang berada di sepanjang jaringan tubuh, seperti paru-paru, jantung, hati, ginjal, faring, dan jaringan tubuh lainnya. Maka dari itu, individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki gambaran klinis yang tidak hanya spesifik pada masalah pernapasan saja, melainkan dapat menyebabkan permasalahan sistemik yang dapat memicu multidisfungsi organ baik secara akut maupun kronik.^[3]

Sistem pernapasan menjadi target utama bagi virus untuk berkembang di dalam tubuh manusia.^[3] Awalnya, virus akan menyebar ke individu yang sehat dengan terhirupnya droplet maupun aerosol dari individu yang telah terinfeksi COVID-19 melalui protein S1 virus. Kemudian, virus akan berikatan dengan reseptor ACE2 pada sel silia di bagian epitel hidung untuk melakukan replikasi dan propagasi. Setelah terjadi penetrasi, protein S2 membantu virus bergabung dengan sel membran melalui endositosis, kemudian *nucleocapsid* virus masuk ke dalam sel membran dan mengeluarkan isinya yang kemudian proses berlanjut menjadi replikasi, transkripsi, dan translasi RNA. Selanjutnya, terjadi pembentukan protein baru di sitoplasma serta partikel virus yang baru dikeluarkan untuk dibawa oleh vesikel badan golgi ke dalam sel membran dan dikeluarkan ke ekstraselular melalui eksositosis, sehingga terbentuk virus baru yang siap menginfeksi sel inang berikutnya. Jika sistem imun yang terlibat dalam pertahanan pada saluran napas atas tidak adekuat menahan serangan virus, maka virus melalui zona konduksi sistem pernapasan akan masuk ke dalam saluran napas bawah untuk menyerang sel epitel alveoli tipe 2 dengan berikatan pada reseptor ACE2. Kemudian, terjadi pengeluaran sitokin proinflamasi yang melibatkan sel imun seperti neutrofil, CD4, CD8, dan sel B untuk melawan virus SARS-CoV-2. Akan tetapi, dengan adanya keterlibatan dari CD8 yang bersifat toksik menyebabkan kerusakan pada sel paru. Selain itu, infeksi virus SARS-CoV-2 juga menyebabkan sel pneumosit tipe I dan II di paru menghilang, sehingga dapat memicu terjadinya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).^[12]

COVID-19 memicu terjadinya inflamasi yang cukup parah karena sel darah putih memproduksi terlalu banyak sitokin inflamasi. Kehadiran katekolamin juga menyebabkan kondisi semakin parah yang berpotensi menyebabkan sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS), sindrom distress napas akut (ARDS), multidisfungsi organ, syok, hingga kematian. Proses peradangan ini akan terus berlanjut meskipun muatan virus di dalam tubuh telah menurun. Selain itu, virus SARS-CoV-2 juga menyerang pembuluh darah di sepanjang organ yang menyebabkan lapisan endotel pembuluh darah rusak dan mengalami vasokonstriksi.^[3]

Respon Imun Berlebih pada Pasien COVID-19 dan Manifestasi Kardiovaskular

Hingga kini, belum ditemukan terapi definitif dalam mengobati COVID-19. Perlawanan paling ampuh adalah sistem imun tubuh yang adekuat dalam menangkal infeksi virus SARS-CoV-2.^[13] Sistem imun manusia sendiri terbagi menjadi dua, yaitu sistem

imun non-spesifik (*innate immunity*) dan sistem imun spesifik (*adaptive immunity*).

Dalam melawan virus SARS-CoV-2, sistem imun non-spesifik menjalankan aksinya dengan mengaktifkan reseptor pengenal pola (PRR) yang akan berujung pada pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. Interferon tipe I/III dipertimbangkan memiliki peranan terpenting dalam mekanisme pertahanan antiviral melawan SARS-CoV-2. Beberapa sitokin lainnya yang disekresi adalah *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan IL-18. Secara bersama-sama, sitokin proinflamasi ini membentuk pertahanan antiviral di sel-sel target dan merangsang sistem imun spesifik untuk dapat segera beraksi.^[14]

Sistem imun spesifik atau dikenal juga dengan sebutan sistem imun adaptif memainkan peranan penting dalam melawan berbagai infeksi virus. Tiga komponen dasar dari sistem imun spesifik adalah sel B, sel T CD4+, dan sel T CD8+.^[15] Sel B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma dengan bantuan sel T. Kemudian, sel plasma akan menghasilkan antibodi-antibodi spesifik yang diperlukan untuk melawan virus. Sel limfosit T akan memediasi respon imun selular. Sel T pembantu dan sel T sitotoksik berperan dalam pembersihan sel-sel tubuh yang terinfeksi virus.^[13]

Respon inflamasi berlebih dilaporkan berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 dan juga berhubungan dengan tingginya kadar sitokin dalam sirkulasi, limfopenia, dan infiltrasi sel mononuklear pada paru-paru, jantung, limpa, kelenjar getah bening, dan ginjal.^[16] Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang melibatkan 83 studi pada tahun 2020 menyatakan pasien COVID-19 derajat berat memiliki kadar protein C-reaktif, laju endap darah, prokalsitonin, IL-6, IL-10, IL-2R, serum amiloid A, feritin dan rasio neutrofil berbanding limfosit yang secara signifikan lebih tinggi.^[17] Studi ini juga menyatakan populasi pasien COVID-19 yang meninggal dunia memiliki kadar protein C-reaktif, prokalsitonin, IL-6, feritin dan rasio neutrofil berbanding limfosit yang lebih besar dari populasi pasien yang bertahan hidup.^[17] Sebuah meta-analisis lain yang mencakup 16 studi juga menguatkan lebih tingginya kadar marker inflamasi pada pasien COVID-19 derajat berat.^[18]

Respon interferon yang defektif memainkan peranan penting dalam terganggunya respon imun yang adekuat untuk melawan virus SARS-CoV-2. Keterlambatan dalam produksi dari interferon tipe I, yang sering terjadi pada pasien usia tua, akan menyebabkan peningkatan sekresi dari sel-sel inflamasi seperti makrofag, monosit, dan neutrofil.^[19] Pengerahan sel-sel inflamasi dalam jumlah banyak tersebut merupakan akibat dari tingginya sitokin-sitokin dan kemokin-kemokin proinflamasi.^[20] Peningkatan sitokin proinflamasi secara cepat akan memicu infiltrasi monosit menstimulasi respon inflamasi sehingga berujung pada apoptosis dari sel T yang memperparah perjalanan penyakit.^[21] Rendahnya limfosit dilaporkan berhubungan dengan meningkatnya risiko mortalitas. Rendahnya kadar limfosit atau limfositopenia diperkirakan dapat disebabkan oleh infiltrasi dan sekuestrasi limfosit pada paru-paru, infeksi langsung virus SARS-CoV-2 pada limfosit, dan produksi lebih sitokin proinflamasi.^[20]

Banyaknya replikasi virus dan hiperinflamasi akan menyebabkan kerusakan pada paru-paru yang

dapat berujung menjadi ARDS serta badai sitokin yang akan menyebabkan kerusakan multiorgan yang tentunya mekanisme ini merusak sistem kardiovaskular baik langsung maupun tidak langsung.^[22]

Beberapa sitokin yang disekresi dalam sistem pertahanan tubuh non-spesifik dengan tujuan melawan virus SARS-CoV-2 memiliki dampak pada sistem kardiovaskular. IL-1 dilaporkan menyebabkan penyakit kardiovaskular dengan menekan reseptor beta adrenergik yang berakibat terganggunya kontraktilitas otot jantung dan bisa diikuti dengan gagal jantung.^[22] Selain itu, IL-1 juga berkontribusi dalam meningkatkan hipertrofi sel otot jantung dan menimbulkan apoptosis sel kardiomyosit.^[23] Sebuah meta-analisis menyatakan tekanan darah sistolik dan total kolesterol berbanding lurus dengan kadar IL-6 serta pasien dengan penyakit kardiovaskular cenderung memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi.^[24] IL-6 dilaporkan berkontribusi terhadap progresivitas kerusakan miokard dan disfungsi pada gagal jantung kronis.^[25] TNF- α dapat menyebabkan progresivitas aterosklerosis, cedera reperfusi darah, hipertrofi, dan gagal jantung.^[26]

Marker lainnya seperti peningkatan protein C-reaktif (CRP) memiliki dampak negatif pada sistem kardiovaskular. CRP memainkan peranan penting dalam produksi sitokin-sitokin inflamasi, khususnya IL-6 dan TNF- α .^[27] Studi-studi juga melaporkan tingginya kontribusi CRP pada kejadian penyakit jantung koroner.^[28]

Disfungsi Endotel dan Gangguan Pembekuan Darah pada Pasien COVID-19

Endotel merupakan salah satu organ terbesar dalam tubuh manusia yang memiliki kapasitas dalam menghasilkan berbagai molekul, mengatur vasodilatasi dan vasokonstriksi pembuluh darah, mengatur permeabilitas vaskular, mengatur keseimbangan koagulasi, mengatur regulasi dari inflamasi dan imunitas, dan mengatur regulasi dari pertumbuhan sel.^[29] Sel endotel yang sehat umumnya memicu relaksasi vaskular dan peningkatan laju darah, menghambat agregasi platelet dan koagulasi, dan mendorong fibrinolisis.^[30] Dalam keadaan patologis, gangguan pada sel endotel akan memicu kondisi proinflamasi dan prokoagulasi.^[31] Pasien yang sebelumnya telah memiliki disfungsi endotel oleh karena berbagai komorbiditas, seperti obesitas, hipertensi, dan diabetes, akan memiliki gejala COVID-19 yang lebih parah dari populasi normal.^[29]

Inflamasi sistemik dan badai sitokin merupakan mekanisme patologis yang memainkan peran besar dalam perburukan kondisi pasien dengan COVID-19. Inflamasi sistemik yang terjadi pada COVID-19 mendorong kondisi hiperkoagulasi dan antifibrinolisis di dalam tubuh.^[31] Ekspresi dari sitokin-sitokin inflamasi, seperti IL-6, IL-8, dan IL-1 β , mempromosikan adhesi dan infiltrasi sel monosit pada sel endotel dari vaskular dan dapat menyebabkan cedera endotel.^[32] Studi menyatakan IL-1 dan IL-6 juga mendorong aktivasi platelet dan menghambat fibrinolisis serta antikoagulan natural, seperti protein C dan protein S.^[33] IL-6 dapat mengakibatkan cedera endotel secara langsung maupun tidak langsung baik melalui pembongkaran VE-cadherin dan peningkatan ekspresi reseptor C5a pada sel endotel vaskular yang berujung pada kebocoran vascular.^[29] IL-6 juga memicu aktivasi dari kaskade koagulasi dengan cara meningkatkan

regulasi dari trombokinas pada monosit yang kemudian mendukung aktivasi trombin dan mempercepat formasi gumpalan fibrin.^[29] Sebuah studi yang dilaksanakan pada jantung tikus yang mengalami cedera reperfusi iskemik menyatakan TNF- α dapat menyebabkan disfungsi endotel dengan meningkatkan regulasi dari ekspresi arginase pada sel-sel endotel yang berujung pada produksi superoksida (O_2^-) yang merusak sel endotel.^[34]

Selain daripada proses inflamasi, cedera endotel juga diperkirakan dapat disebabkan langsung oleh infeksi virus SARS-CoV-2 itu sendiri. ACE2, sebagai tempat masuknya virus SARS-CoV-2, banyak diekspresi pada sel endotel baik di arteri, vena besar maupun kecil.^[30] Sebuah laporan kasus menemukan inklusi struktur virus pada sel endotel di kapiler glomerulus dan endotelitis yang tersebar pada jantung, paru-paru, ginjal, liver, dan saluran gastrointestinal dari spesimen yang didapat pada tiga pasien COVID-19.^[35]

Penyebab lain dari disfungsi endotel juga dapat berasal dari menurunnya substansi vasodilator (nitrogen oksida) dan meningkatnya substansi vasokonstriktor (angiotensin II, aldosteron, dan lain-lainnya). Menurunnya substansi vasodilator dapat terjadi akibat menurunnya bioavailabilitas dari nitrogen oksida. Hal tersebut dapat disebabkan oleh menurunnya produksi sintase nitrogen monoksida endotelial atau juga dapat disebabkan oleh degradasi NO dalam jumlah besar akibat meningkatnya produksi spesies oksigen reaktif pada kondisi hiperinflamasi, seperti superoksida, hidrogen peroksida, dan lain-lainnya.^[29]

Hipoksia, komorbiditas, dan disfungsi organ juga dapat menjadi faktor risiko yang mempredisiposisi abnormalitas hemostatik. Hipoksia berat pada jaringan akan menuntun meningkatnya viskositas darah melalui jalur persinyalan dependen faktor transkripsi diinduksi hipoksia. Peningkatan viskositas darah dapat meningkatkan faktor risiko kejadian trombotik dalam tubuh.^[36]

Gangguan pembekuan darah akan berdampak pada berbagai penyakit, seperti *deep vein thrombosis* (DVT), *acute coronary syndrome* (ACS), *pulmonary embolism* (PE), *disseminated intravascular coagulation* (DIC), dan lain-lain. Terdapat beberapa marker yang dapat digunakan untuk melihat kondisi, proses serta prognosis dari trombotik dan emboli pada pasien COVID-19. Plasma P-selektin, D-dimer, fibrinogen, IL-6, dan jumlah hitung platelet dapat dilaporkan untuk digunakan sebagai marker tromboemboli dan juga untuk melihat prognosis dari COVID-19.^[33,37,38]

Komorbiditas Kardiovaskular pada Pasien COVID-19

Komorbiditas atau penyakit penyerta berpartisipasi dalam meningkatkan beban sebuah penyakit. Pasien dengan komorbiditas dilaporkan cenderung lebih rentan terinfeksi virus SARS-CoV-2. Komorbiditas juga dilaporkan berpartisipasi dalam memperburuk progresivitas penyakit dan prognosis pasien COVID-19.^[39] Sebuah studi kohort retrospektif pada dua rumah sakit besar di Mesir Hulu mendapatkan kesimpulan bahwa pasien dengan komorbiditas berbanding lurus dengan peningkatan risiko myalgia, sesak napas, hasil laboratorium yang buruk, dan insiden masuk unit perawatan intensif.^[40] Selain itu, sebuah studi yang mencakup 276.703 kasus COVID-19 di Brazil menyatakan 83% dari 17.752 pasien yang

meninggal dunia memiliki komorbiditas.^[41] Jumlah komorbiditas yang dimiliki oleh pasien berbanding lurus dengan meningkatnya risiko mortalitas.^[42]

Dari banyak komorbiditas pada pasien COVID-19, komorbiditas pada sistem kardiovaskular dan metabolik memiliki peranan yang besar. Banyak studi telah menyatakan bahwa hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular adalah komorbiditas dengan prevalensi terbanyak pada pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta.^[7,8,41,42] Studi-studi di Indonesia yang dilaksanakan di Jakarta, Bangkalan, dan Surabaya juga menyatakan prevalensi komorbiditas terbesar pada pasien COVID-19 diisi oleh hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular.^[43-45] Dalam sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang mencakup 42 studi, prevalensi komorbiditas pada pasien dengan COVID-19 yang berada di unit perawatan intensif dan yang meninggal dunia didominasi oleh hipertensi, disusul dengan diabetes dan penyakit kardiovaskular.^[8] Selain meningkatnya angka perawatan di ruang intensif dan angka mortalitas, diabetes dan hipertensi dilaporkan meningkatkan kebutuhan administrasi oksigen.^[7] Adanya gangguan inflamasi pada tubuh pasien sebelum terserang COVID-19 (seperti penyakit koroner kronis, diabetes melitus tipe 2, atau obesitas) akan diperparah oleh kondisi inflamasi yang terjadi saat terinfeksi virus SARS-CoV-2 sehingga berkaitan dengan hasil yang lebih buruk.^[21]

Berdasarkan sebuah analisis gabungan, hipertensi dilaporkan dapat meningkatkan risiko terkena COVID-19 derajat berat hingga kematian sebanyak 2,5 kali, terutama pada populasi rentan seperti pasien dengan usia tua.^[46] Dalam studinya, Batiha *et al.*^[47] menjelaskan bahwa upaya hipertensi dalam meningkatkan keparahan COVID-19 dapat diasosiasikan dengan telah berlangsungnya proses inflamasi, disfungsi endotel dan koagulopati pada pasien dengan hipertensi. Studi lain menyatakan bahwa hipertensi juga menghambat pembersihan virus SARS-CoV-2 dan mengeksaserbasi inflamasi pada paru-paru penderita COVID-19 karena respon imun yang abnormal dan inflamasi jalan napas.^[47] Besarnya tingkat morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas hipertensi mungkin dapat dikaitkan dengan profil pasien hipertensi yang dilaporkan cenderung lebih tua dan/atau memiliki obesitas, diabetes melitus, penyakit arteri koroner, gagal jantung, *stroke*, dan lain-lain.^[48] Maka, dapat disimpulkan bahwa hipertensi bukanlah faktor independen mortalitas pasien COVID-19 di rumah sakit.^[48] Akan tetapi, sebuah studi retrospektif yang melibatkan 736 pasien menyatakan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko independen terkait angka keparahan dan kematian pada pasien COVID-19.^[49]

Patofisiologi hipertensi sendiri memiliki hubungan erat dengan jalan masuknya virus SARS-CoV-2 dalam menginfeksi tubuh manusia. Penurunan aktivitas ACE2 akibat dari infeksi virus SARS-CoV-2 menghilangkan fungsi protektif yang dimilikinya pada berbagai organ. ACE2 menjalankan fungsinya dengan mengonversi angiotensin I menjadi angiotensin I-9 dan angiotensin II menjadi angiotensin I-7. Fungsi protektif dari aktivitas ACE2 adalah dengan menstimulasi vasodilatasi, antiinflamasi, dan menurunkan tekanan darah.^[50,51] Dalam sebuah studinya di China, Liu *et al.*^[52] menyimpulkan bahwa kadar angiotensin II dalam plasma berbanding lurus dengan muatan virus dan kerusakan paru-paru.

Pasien dengan diabetes yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 dilaporkan memiliki risiko keparahan penyakit, insiden masuk unit perawatan intensif, sindrom distres pernapasan akut (ARDS), kerusakan organ, dan hiperkoagulopati yang lebih besar dibandingkan pasien tanpa diabetes.^[53] Hiperkoagulabilitas pada pasien diabetes dengan COVID-19 mungkin dapat dikaitkan dengan tingginya kadar D-dimer dalam tubuh.^[54] Beberapa faktor spesifik diabetes yang diperkirakan berpartisipasi dalam meningkatkan risiko dan keparahan COVID-19 adalah meningkatnya ekspresi ACE2 yang dapat meningkatkan infeksi virus SARS-CoV-2, meningkatnya furin pada penderita diabetes yang dapat memfasilitasi masuknya virus SARS-CoV-2 beserta replikasinya, terganggunya fungsi limfosit T, dan meningkatnya interleukin-6 (IL-6) beserta beberapa sitokin inflamasi lainnya.^[55] Studi pada sebuah rumah sakit di Dubai menjelaskan bahwa profil pasien COVID-19 dengan diabetes cenderung berusia tua, berkelamin pria, memiliki *lymphocytopenia* dan *neutrophilia* yang lebih parah, dan memiliki kadar feritin yang lebih tinggi.^[56]

Hipertensi, diabetes, dan sindrom metabolik lainnya sering kali disertai dengan obesitas. Pada pasien obesitas terdapat kondisi hiperinflamasi sistemik berkepanjangan yang dapat memengaruhi kemampuan sistem imun dalam merespon infeksi virus. Overekspresi sitokin pro-inflamasi pada sindrom metabolik akan mengganggu aktivitas makrofag, aktivitas sel T dan sel B, menurunkan respon imun pada presentasi antigen, meningkatkan leptin dan menurunkan adiponectin.^[50] Sebuah studi kohort retrospektif juga menyatakan bahwa pasien dengan *body mass index* (BMI) ≥ 35 berhubungan dengan meningkatnya angka kejadian masuk unit perawatan intensif dan mortalitas.^[57] Pasien dengan obesitas juga dilaporkan memiliki kandungan feritin dan D-dimer yang lebih rendah.^[57]

Emboli Paru Pada Pasien Covid-19

Kerusakan endotel disertai dengan proses inflamasi bersama-sama mendorong aktivasi koagulasi dalam meningkatkan risiko trombotik. Emboli paru merupakan salah satu komplikasi terbesar dari kondisi ini.^[58] Berdasarkan sebuah review yang mencakup 9 studi, prevalensi panel dari emboli paru adalah 15,8% dari total 3066 pasien COVID-19.^[59] Sebuah studi retrospektif pada tujuh rumah sakit di Italia menyatakan bahwa terdapat 32 kasus emboli paru dari 224 pasien yang masuk dalam studi.^[60] Studi retrospektif lain melaporkan 365 kasus emboli paru (4,92%) dari total 74.814 pasien COVID-19 yang masuk ke unit gawat darurat.^[61] Jumlah tersebut masih sembilan kali lebih tinggi jika dibandingkan dengan populasi tanpa COVID-19.^[61] Bahkan, sebuah laporan kasus melaporkan enam pasien tanpa faktor risiko hiperkoagulasi yang menderita emboli paru berhubungan dengan infeksi COVID-19.^[62]

Evaluasi terhadap emboli paru pada pasien dengan COVID-19 merupakan hal yang cukup penting untuk dilaksanakan. Sebuah studi potong lintang menyimpulkan evaluasi efektif mengenai risiko emboli paru pada pasien COVID-19 adalah dengan memperhatikan temuan klinis pada tubuh pasien, seperti nyeri dada, batuk darah, edema ekstremitas bawah, dan napas yang pendek.^[63] Pasien COVID-19 dengan emboli paru dilaporkan memiliki kadar D-dimer, laktat dehidrogenase (LDH), protein C-reaktif

(CRP), feritin, dan waktu protrombin yang secara signifikan meningkat.^[64] Pasien dengan kadar D-dimer di atas 500ng/mL perlu mendapatkan pengawasan dan evaluasi akan terjadinya emboli paru.^[65] Pasien COVID-19 dengan D-dimer $\geq 1000\text{ng/mL}$ sebaiknya segera mendapatkan tes *CT pulmonary angiogram* (CTPA).^[66]

Diagnosis pasti emboli paru pada pasien dengan obesitas sering kali menjadi sebuah tantangan tersendiri. Pertama, pasien dengan obesitas sering kali memiliki gejala yang mirip dengan emboli paru yaitu sesak napas, takipnea, dan takikardi. Kedua, pasien dengan obesitas sering kali memiliki gambaran radiologi toraks yang buruk akibat berat badan yang berlebih sehingga sulitnya menemukan gambaran emboli paru.^[67]

Pasien dengan emboli paru dilaporkan memiliki peningkatan secara signifikan dalam risiko mortalitas dan syok kardiogenik.^[60] Emboli paru dapat meningkatkan tekanan pulmonal secara cepat dan menyebabkan disfungsi dari ventrikel jantung kanan yang dapat berujung pada gagal jantung. Elevasi dari tekanan pulmonal dapat terlihat ketika lebih dari setengah vaskularisasi paru-paru tersumbat oleh material trombotik. Elevasi tekanan pulmonal menyebabkan dilatasi dan penurunan kontraktilitas ventrikel kanan.^[68]

Miokarditis, Infark Miokard dan Gagal Jantung

Bukti manifestasi klinis akut kardiovaskular pada pasien COVID-19 dengan derajat penyakit sedang dan tinggi cukup banyak dilaporkan, meliputi gagal jantung akut (3-33%), syok kardiogenik (9-17%), iskemia atau infark miokard (0,9-11%), disfungsi ventrikel kiri (10-41%), disfungsi ventrikel kanan (33-47%), disfungsi kedua ventrikel (3-15%), dan stress kardiomiopati (2-5,6%).^[69] Pasien yang sebelumnya memiliki risiko tinggi penyakit kardiovaskular terlihat kadar CK-MB dan troponin yang lebih tinggi secara signifikan dibanding pasien tanpa faktor risiko sehingga berhubungan dengan risiko mortalitas yang secara signifikan lebih tinggi.^[70]

Miokarditis merupakan proses inflamasi dari otot jantung, ditandai dengan infiltrasi sel-sel inflamasi dan cedera otot jantung tanpa kausa iskemik yang dapat mengakibatkan gagal jantung dan kematian.^[71,72] Infeksi virus sering menjadi kausa dari miokarditis. Berdasarkan data CDC dari banyak rumah sakit di Amerika Serikat, miokarditis dilaporkan cukup jarang terjadi pada pasien COVID-19. Walaupun demikian, tingkat risiko miokarditis pada pasien COVID-19 lima belas kali lipat lebih banyak dari pasien tanpa COVID-19.^[71] Patofisiologi miokarditis pada COVID-19 masih belum sepenuhnya diketahui. Miokarditis oleh infeksi SARS-CoV-2 mungkin dapat diakibatkan oleh kerusakan sel kardiomyosit secara langsung yang disebabkan oleh infeksi virus, kondisi hiperinflamasi atau badai sitokin.^[9] Sebuah penelitian kohort retrospektif menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan miokarditis atau perikarditis memiliki risiko besar terserang banyak komplikasi penyakit kardiovaskular lanjutan.^[73]

Infark miokard atau disebut juga serangan jantung disebabkan oleh karena berkurang atau hilangnya asupan vaskularisasi yang mensuplai sebuah area di sel-sel otot jantung.^[74] Kondisi inflamasi dan koagulabilitas berlebih pada COVID-19 dapat meningkatkan risiko rupturnya plak aterosklerosis dan menyebabkan infark miokard

akut.^[75] Akan tetapi, sebuah studi di California melaporkan angka kejadian infark miokard mengalami penurunan selama masa pandemi COVID-19.^[76] Pada tatalaksana STEMI dengan PCI pada pasien COVID-19, tenaga medis perlu menggunakan perlengkapan protektif personal dan dekontaminasi ruangan harus segera dilaksanakan setelah prosedur berlangsung.^[75]

Sebuah studi yang mencakup 3080 pasien COVID-19 menyimpulkan bahwa pasien dengan COVID-19 memiliki angka kejadian yang cukup besar untuk terkena gagal jantung akut, serta pasien COVID-19 dengan riwayat gagal jantung kronis rentan terserang gagal jantung akut dekompensata.^[77] Pasien COVID-19 yang masuk unit perawatan intensif memiliki risiko tinggi mengalami kardiomiopati.^[78] Studi lain juga menekankan rentannya populasi dengan gagal jantung kronis pada era pandemi ini. Pasien dengan gagal jantung kronis memiliki risiko tinggi terserang COVID-19 derajat parah hingga kematian. Terlebih lagi, kondisi pandemi yang mendorong berbagai aktivitas dilakukan secara virtual termasuk pemeriksaan kesehatan secara berkala dapat memengaruhi kualitas hidup dan tingkat survival pasien.^[79]

Aritmia Pada Pasien COVID-19

Aritmia dapat didefinisikan sebagai ritme jantung yang abnormal.^[80] Sebuah studi di Rumah Sakit Universitas Modena Italia melaporkan sejumlah 122 pasien (19,2%) didiagnosis dengan aritmia dari 637 pasien dengan pneumonia COVID-19.^[81] Dari berbagai jenis aritmia, fibrilasi atrium dilaporkan sebagai aritmia terbanyak yang dideteksi dan sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk.^[81,82] Studi lain menyatakan sebagian besar aritmia yang diderita pasien COVID-19 adalah aritmia atrium (81,8%), diikuti dengan aritmia pada ventrikel (20,7%), dan bradikardia (22,6%).^[83] Sebuah studi lain yang mencakup 700 pasien COVID-19 dalam perawatan di sebuah rumah sakit menyatakan 9 pasien mengalami henti jantung, 25 insiden fibrilasi atrium, 9 bradikardia, dan 10 *non-sustained ventricular tachycardia* (NSVT).^[84] Komorbiditas yang banyak dilaporkan pada pasien dengan aritmia adalah hipertensi, diabetes, gagal jantung dan penyakit arteri koroner.^[83]

Terdapat beberapa teori mengenai patofisiologi aritmia pada COVID-19. Inflamasi miokard akibat infeksi virus SARS-CoV-2 dapat menyebabkan remodeling elektrofisiologikal dan struktural jantung sehingga menyebabkan aritmia.^[85] Mekanisme lain dapat disebabkan oleh karena abnormalitas elektrolit dan ketidakseimbangan cairan di dalam tubuh akibat cedera ginjal dan gangguan pencernaan. Gangguan signifikan pada kadar potasium, magnesium, kalsium, dan fosfor dapat meningkatkan risiko aritmia baru dan gangguan konduksi kelistrikan jantung.^[82]

Dampak Terapi Farmakologi Covid-19 terhadap Sistem Kardiovaskular

Perburukan gejala klinis pada pasien COVID-19 berkaitan erat dengan sistem imun yang melemah akibat adanya proses inflamasi. Maka dari itu, peneliti-peneliti di seluruh dunia sedang berusaha dalam menemukan terapi definitif dalam mengobati penyakit COVID-19.^[86] Pengobatan yang digunakan saat ini, seperti antivirus, anti-inflamasi, kortikosteroid, imunoterapi, plasma konvalesen, oksigenasi, dan terapi suportif lainnya, sangat penting

dipertimbangkan secara matang untuk meninjau antara manfaat yang diberikan dan efek samping yang dihasilkan.^[87,88]

Hingga kini, pengkajian obat-obatan yang digunakan dalam perawatan COVID-19 masih tetap berlangsung untuk mengetahui efek samping yang dapat ditimbulkan terhadap sistem kardiovaskular ataupun interaksi dengan obat lainnya.^[5] Sebuah studi *in vitro* yang menggunakan chloroquine 500 mg dan hydroxychloroquine 400-600mg masing-masing dua kali sehari melaporkan bahwa obat-obatan tersebut mampu memblokir masuknya SARS-CoV-2 sehingga dapat meringankan keparahan dari gejala pneumonia pada pasien COVID-19.^[89] Akan tetapi, penggunaan dalam jangka panjang, meskipun dengan dosis yang kecil, dapat merusak jantung dan menimbulkan kardiomiopati.^[89] Berdasarkan sebuah studi meta-analisis, penggunaan chloroquine dan hydroxychloroquine juga bersifat proaritmogenik yang dapat memicu perpanjangan interval QT sehingga berpotensi menimbulkan gelombang *torsades de pointes*.^[90] Studi retrospektif yang dilakukan oleh Luo *et al.* dengan memberikan tocilizumab dan antibodi monoklonal kepada 15 orang pasien dengan rentang usia 62-80 tahun sebanyak 80-600 mg sehari selama 7 hari dan dikombinasikan dengan kortikosteroid mampu mengurangi kadar serum IL-6 yang memainkan peranan penting dalam proses peradangan.^[91,92] Akan tetapi, penggunaan tocilizumab harus tetap dalam pengawasan karena memiliki efek samping yang dapat merusak sel otot jantung dan menyebabkan stress oksidatif pada mitokondria yang dapat berujung pada hipertensi, hiperkolesterolemia, hingga infark miokard.^[87] Maka dari itu, pasien yang telah memiliki penyakit hipertensi dan dislipidemia sebelumnya perlu mendapat perhatian dan pertimbangan khusus dalam pemberian farmakoterapi ini.^[87]

Remdesivir merupakan obat antivirus yang digunakan secara luas dalam melawan keluarga *coronavirus* (SARS-CoV dan MERS-CoV). Obat ini bekerja dengan cara menghambat *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) yang berperan penting dalam replikasi virus. Penggunaan remdesivir umum digunakan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan bantuan oksigen. Antivirus ini dilaporkan dapat mengurangi waktu rawat inap pasien di rumah sakit dan mempercepat proses penyembuhan pasien. Akan tetapi, antivirus tersebut memiliki beberapa efek samping pada sistem kardiovaskular. Adapun efek samping dari remdesivir yaitu, hipotensi, bradikardi, pemanjangan interval QT, dan abnormalitas gelombang T.^[87,93]

Penggunaan antibiotika masih banyak menuai kontroversi terkait manfaat dan efek sampingnya dalam pengobatan pasien COVID-19. WHO menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan gejala yang ringan atau sedang sangat tidak dianjurkan menggunakan antibiotik spektrum luas kecuali jika ada alasan kuat dalam penggunaan antibiotik tersebut.^[94] Azithromycin adalah salah satu antibiotik spektrum luas yang banyak digunakan karena dilaporkan dapat membantu mengatasi peradangan dengan mengurangi jumlah sitokin inflamasi dalam melawan SARS-CoV-2. Akan tetapi, penelitian *clinical trial* dengan randomisasi pada 263 partisipan yang terinfeksi COVID-19 membandingkan efektivitas penggunaan dosis tunggal azithromycin 1,2 gram dengan plasebo dan didapatkan hasil bahwa azithromycin tidak memberikan hasil statistika yang

bermakna dalam hal perbaikan gejala klinis di hari ke-14.^[95]

Penggunaan kombinasi obat antara hydroxychloroquine dan azithromycin saat awal pandemi COVID-19 disebut-sebut dapat memberikan hasil positif dalam menurunkan *viral load*. Akan tetapi, setelah banyak studi *clinical trial* yang dilaksanakan, kombinasi kedua obat tersebut tidak memberikan efikasi yang berarti, melainkan lebih banyak memicu toksisitas jantung karena obat tersebut diketahui terakumulasi di dalam sel sehingga mengganggu *autophagy* sel dan juga memengaruhi elektrofisiologi otot jantung.^[96]

Pada April 2020 lalu, Menteri Kesehatan Prancis melarang penggunaan *non-streoidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Hal tersebut dikarenakan NSAIDs berpotensi memperparah kondisi pasien COVID-19 dengan meningkatkan reseptor ACE-2 di dalam tubuh sebagai target dari SARS-CoV-2. Akan tetapi, sebuah studi tinjauan sistematis dan meta-analisis menjelaskan bahwa pernyataan tersebut tidaklah berhubungan karena NSAIDs tidak meningkatkan risiko positif COVID-19 maupun memperparah kondisi pasien COVID-19.^[97] Hasil tersebut serupa dengan sebuah studi kohort prospektif di UK yang menjelaskan bahwa NSAIDs membantu meringankan gejala pernapasan dan mengurangi edema paru sehingga NSAID dapat digunakan jika dirasa dibutuhkan bagi perbaikan pasien.^[98] NSAIDs umum digunakan sebagai pereda nyeri dan penurunan demam, namun pemakaian NSAIDs disarankan untuk dihindari bagi pasien yang memiliki riwayat penyakit jantung ataupun memiliki risiko tinggi mengalami penyakit jantung karena dapat meningkatkan risiko infark miokard.^[99]

Angka penularan dan kematian akibat COVID-19 terus mengalami peningkatan, sehingga sangat berdampak bagi sektor kesehatan, ekonomi, dan sosial. Dalam mengontrol penyebaran dan memperbaiki sektor yang terdampak secara perlahan, upaya preventif merupakan pilihan yang tepat. Upaya ini dapat terlaksana dengan pengembangan vaksin yang efektif dalam membentuk pertahanan tubuh yang adekuat melawan SARS-CoV-2 sehingga diharapkan *herd immunity* dapat segera terbentuk. Hingga kini, berbagai jenis vaksin telah banyak dikembangkan, yaitu: Pfizer-BioNTech, Moderna, Johnson & Johnson, Astrazeneca, Sinovac, dan Sputnik V. Meskipun varian baru SARS-CoV-2 dapat menurunkan kemampuan netralisasi vaksin, namun vaksin tetap dapat dibilang efektif dalam mengurangi tingkat risiko infeksi, rawat inap, dan kematian. Efek samping vaksin, meliputi lelah, nyeri otot, sakit kepala, demam, dan bengkak di tempat suntikan, dapat dialami oleh masing-masing individu. Akan tetapi, efek samping yang serius jarang dilaporkan terjadi. Efek samping vaksin COVID-19 terhadap jantung lebih umum ditemukan pada remaja pria berusia muda setelah mendapatkan dosis kedua vaksinasi mRNA yaitu, miokarditis dan perikarditis.^[100-103] Akan tetapi, tingkat risiko miokarditis dan perikarditis, rawat inap, bahkan kematian jauh lebih besar jika seseorang terinfeksi COVID-19 dibandingkan melakukan vaksinasi.^[104]

SIMPULAN

Berbagai studi telah melaporkan banyaknya hubungan antara COVID-19 dengan sistem kardiovaskular. SARS-CoV-2 menginfeksi tubuh

manusia dengan berikatan pada reseptor ACE2 yang berada di sepanjang jaringan tubuh manusia, beberapa diantaranya adalah paru-paru dan jantung. Sistem pernapasan menjadi sasaran utama bagi virus SARS-CoV-2 untuk berkembang. Akan tetapi, jantung dan pembuluh darah tidak dapat dipisahkan dari patofisiologi COVID-19. Keterlibatan sitokin proinflamasi dan sel imunitas yang berlebih dalam melawan virus SARS-CoV-2 memicu terjadinya proses inflamasi yang cukup berat di dalam tubuh, sehingga berpotensi menyebabkan multidisfungsi organ termasuk jantung serta kerusakan lapisan endotel pembuluh darah. Selain itu, hiperinflamasi dapat memicu kondisi hiperkoagulasi dan antifibrinolisis. Disfungsi endotel pembuluh darah akibat proses inflamasi maupun akibat infeksi langsung virus SARS-CoV-2 juga turut memperparah kondisi hiperkoagulasi di dalam tubuh. Kondisi hiperkoagulasi dapat mengakibatkan berbagai macam penyakit, seperti emboli paru, sindrom koroner akut, trombosis arteri maupun vena. Emboli paru dapat menyebabkan kerusakan pada ventrikel jantung kanan akibat peningkatan dari tekanan pulmonal.

Populasi dengan komorbiditas merupakan populasi yang cukup rentan terhadap COVID-19. Komorbiditas hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular, menduduki prevalensi tertinggi pada pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta. Komorbiditas tersebut berpartisipasi dalam meningkatkan keparahan penyakit COVID-19, kejadian masuk unit perawatan intensif, hingga angka kematian. Infeksi virus SARS-CoV-2 juga telah dilaporkan mengakibatkan gangguan dan kerusakan pada organ jantung, seperti miokarditis, infark miokard, aritmia hingga gagal jantung.

Terapi-terapi farmakologi yang ditujukan bagi pasien COVID-19 hingga saat ini belum bersifat definitif. Akan tetapi, beberapa terapi farmakologi yang diajukan memiliki dampak negatif terhadap sistem kardiovaskular. Menilik dari besarnya keterkaitan antara COVID-19 dan sistem kardiovaskular, terapi farmakologi pada pasien COVID-19 perlu mempertimbangkan manfaat dan dampak negatif yang dapat dihasilkan. Klinisi juga perlu mewaspadai manifestasi kardiovaskular pada pasien COVID-19, terutama pada populasi rentan dan/atau kritis.

DAFTAR PUSTAKA

- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet] 2020;24:91–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257431>
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* [Internet] 2020;91(1):157–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191675>
- Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs. *Cureus* 2020;12(8):1–8.
- COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Internet]. *worldometer* Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(9):543–58.
- Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding C V., et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2021;128(8):1214–36.
- Mithal A, Jevallikar G, Sharma R, Singh A, Farooqui KJ, Mahendru S, et al. High prevalence of diabetes and other comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 in Delhi, India, and their association with outcomes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet] 2021;15(1):169–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120305245>
- Espinosa OA, Zanetti A dos S, Antunes EF, Longhi FG, Matos TA de, Battaglini PF. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet] 2020;62:119–23. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0036-46652020000100223&tlng=en
- Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI insight* [Internet] 2021;6(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061779>
- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11(1).
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(5):905–19.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* 2021;97(1147):312–20.
- Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health* [Internet] 2020;13(11):1619–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239254>
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* [Internet] 2020;52(6):910–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761320301837>
- Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* [Internet] 2021;184(4):861–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867421000076>
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* [Internet] 2020;20(6):355–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
- Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah SP. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet] 2021;11(2021):1–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213398421000312>
- Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with

- the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet] 2020;96(January):467–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220303623>
19. Wong RSY. Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet] 2021;14(7):831–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34367415> %0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8339720>
 20. Jiang Y, Rubin L, Peng T, Liu L, Xing X, Lazarovici P, et al. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy. *Int J Biol Sci* 2022;18(2):459–72.
 21. Buicu AL, Cernea S, Benedek I, Buicu CF, Benedek T. Systemic inflammation and COVID-19 mortality in patients with major noncommunicable diseases: Chronic coronary syndromes, diabetes and obesity. *J Clin Med* 2021;10(8):1–16.
 22. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Mol Cell Biol* [Internet] 2021;13(3):161–7. Available from: <https://academic.oup.com/jmcb/article/13/3/161/5998653>
 23. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet] 2009;57(3):165–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479203>
 24. Zhang B, Li X-L, Zhao C-R, Pan C-L, Zhang Z. Interleukin-6 as a Predictor of the Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies. *Immunol Invest* 2018;47(7):689–99.
 25. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and Cardiovascular Diseases. *Jpn Heart J* [Internet] 2004;45(2):183–93. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jhj/45/2/45_2_183/_article
 26. Sack M. Tumor necrosis factor-alpha in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in heart disease. *Pharmacol Ther* 2002;94(1–2):123–35.
 27. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* [Internet] 2018;9:754. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706967>
 28. Karakas M, Koenig W. CRP in Cardiovascular Disease. *Herz* [Internet] 2009;34(8):607–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00059-009-3305-7>
 29. Fodor A, Tiperciuc B, Login C, Orasan OH, Lazar AL, Buchman C, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19 - Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021(Dic):1–15.
 30. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis* [Internet] 2020;314:58–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915020305815>
 31. Hokama LT, Veiga ADM, Menezes MCS, Sardinha Pinto AA, de Lima TM, Ariga SKK, et al. Endothelial injury in COVID-19 and septic patients. *Microvasc Res* [Internet] 2022;140(January):1–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026286221001734>
 32. Chen L, Fan X-D, Qu H, Bai R-N, Shi D-Z. Berberine Protects against TNF- α -Induced Injury of Human Umbilical Vein Endothelial Cells via the AMPK/NF- κ B/YY1 Signaling Pathway. *Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet] 2021;2021:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2021/6518355/>
 33. Eljilany I, Elzouki AN. D-dimer, fibrinogen, and il-6 in covid-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review. *Vasc Health Risk Manag* 2020;16:455–62.
 34. Gao X, Xu X, Belmadani S, Park Y, Tang Z, Feldman AM, et al. TNF- α contributes to endothelial dysfunction by upregulating arginase in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(6):1269–75.
 35. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)* [Internet] 2020;395(10234):1417–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325026>
 36. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care* [Internet] 2020;10(124):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00741-0>
 37. Fenyves BG, Mehta A, Kays KR, Beakes C, Margolin J, Goldberg MB, et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19. *Am J Hematol* [Internet] 2021;96(12):E468–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26372>
 38. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol* 2022;
 39. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. 2020;1069–76.
 40. Khedr EM, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Zein M, Hassany SM, et al. Impact of comorbidities on COVID-19 outcome. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet] 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34013292> %0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8132266>
 41. Pachiega J, Afonso AJ dos S, Sinhoroim GT, Alencar BT de, Araújo M dos SM de, Longhi FG, et al. Chronic heart diseases as the most prevalent comorbidities among deaths by COVID-19 in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020;
 42. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control* [Internet] 2021;49(2):238–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34013292> %0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8132266>

- nder.fcgi?artid=PMC8132266
43. Hasanah N. Analisis Prevalensi Komorbid Dengan Kematian Pasien COVID-29 di Kabupaten Bangkalan. 2021;1–24.
 44. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence , characteristics , and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. 2020;3(August):77–84.
 45. Satria RMA, Tutupoho RV, Chalidyanto D. Analisis Faktor Risiko Kematian dengan Penyakit Komorbid Covid-19. *J Keperawatan Silampari* [Internet] 2020;4(1):48–55. Available from: <https://journal.ipm2kpe.or.id/index.php/JKS/article/view/1587>
 46. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Arch Intern Med* [Internet] 2020;130 (4):304–9. Available from: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15272>
 47. Batiha GES, Gari A, Elshony N, Shaheen HM, Abubakar MB, Adeyemi SB, et al. Hypertension and its management in COVID-19 patients: The assorted view. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* [Internet] 2021;11(September):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2021.200121>
 48. Mughal M, Gandhi H, Okoh A, Khakwani M, Kaur I, Wang C, et al. IS HYPERTENSION (HTN) AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS? *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2021;77(18):3068. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)34148-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(20)34148-6)
 49. Chen J, Liu Y, Qin J, Ruan C, Zeng X, Xu A, et al. Hypertension as an independent risk factor for severity and mortality in patients with COVID-19: a retrospective study. *Postgrad Med J* 2021;0:1–8.
 50. Perez A, Naljayan M, Shuja I, Florea A, Reisin E. Hypertension, Obesity, and COVID-19: a Collision of Pandemics. *Curr Hypertens Rep* 2021;23(6):1–7.
 51. Wiese OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight? *Med Hypotheses* [Internet] 2020;144. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987720325329>
 52. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):364–74.
 53. Li G, Chen Z, Lv Z, Li H, Chang D, Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol* 2021;2021:1–10.
 54. Mishra Y, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak TVSVGK, Sen S, P H, et al. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* [Internet] 2020;14(6):1927–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035824>
 55. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet] 2020;14(4):303–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195120/pdf/main.pdf>
 56. Elemam NM, Hannawi H, Al Salmi I, Naeem K Bin, Alokaily F, Hannawi S. Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Med J* 2021;42(2):170–80.
 57. Mostaghim A, Sinha P, Bielick C, Knudsen S, Beeram I, White LF, et al. Clinical outcomes and inflammatory marker levels in patients with Covid-19 and obesity at an inner-city safety net hospital. *PLoS One* [Internet] 2020;15:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243888>
 58. Filippi L, Sartori M, Facci M, Trentin M, Armani A, Guadagnin ML, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia: When we have to search for it? *Thromb Res* [Internet] 2021;206:29–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34392021>
 59. Desai R, Gandhi Z, Singh S, Sachdeva S, Manaktala P, Savani S, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med* [Internet] 2020;2(12):2722–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145478>
 60. Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. *Thromb Res* [Internet] 2021;198:34–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271421>
 61. Miró Ó, Jiménez S, Mebazaa A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J* [Internet] 2021;42(33):3127–42. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab314>
 62. Akel T, Qaqa F, Abuarqoub A, Shamoon F. Pulmonary embolism: A complication of COVID 19 infection. *Thromb Res* [Internet] 2020;193:79–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526545>
 63. Bukhari ZM, Alqarni MS, Abukhodair AW, Alzahrani AS, Alzahrani A, Alsrhani H, et al. COVID-19-Related Pulmonary Embolism: Incidence, Characteristics, and Risk Factors. *Cureus* [Internet] 2021;13(11):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938617>
 64. Kho J, Ioannou A, Van den Abbeele K, Mandal AKJ, Missouriis CG. Pulmonary embolism in COVID-19: Clinical characteristics and cardiac implications. *Am J Emerg Med* 2020;38(10):2142–6.
 65. Silva BV, Jorge C, Plácido R, Mendonça C, Urbano ML, Rodrigues T, et al. Pulmonary embolism and COVID-19: A comparative analysis of different diagnostic models performance. *Am J Emerg Med* [Internet] 2021;50:526–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547695>
 66. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet] 2021;31(11):8168–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966132>
 67. Hawley PC, Hawley MP. Difficulties in diagnosing pulmonary embolism in the obese patient: A literature review. *Vasc Med* 2011;16(6):444–51.
 68. Arrigo M, Huber LC. Pulmonary Embolism and

- Heart Failure: A Reappraisal. *Card Fail Rev* [Internet] 2021;7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708418> [Internet].2021;
69. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding 3rd C V, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res* [Internet] 2021;128(8):1214–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856918>
 70. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev* [Internet] 2021;26(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720082>
 71. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet] 2021;70(35):1228–32. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7035e5.htm?s_cid=mm7035e5_w
 72. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* [Internet] 2020;17(9):1463–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387246>
 73. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lane DA, Lip GYH. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest* 2021;51(11).
 74. Ojha N, Dharmoon AS. Myocardial Infarction [Internet]. *StatPearls* [Internet].2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
 75. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet] 2020;38(7):1504–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317203>
 76. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S-H, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet] 2020;383(7):691–3. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2015630>
 77. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta ÁM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* [Internet] 2020;22(12):2205–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833283>
 78. Ranard LS, Fried JA, Abdalla M, Anstey DE, Givens RC, Kumaraiah D, et al. Approach to Acute Cardiovascular Complications in COVID-19 Infection. *Circ Heart Fail* [Internet] 2020;13(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220>
 79. Ata F, Montoro-Lopez MN, Awouda S, Elsukkar AMA, Badr AMH, Patel AAAH. COVID-19 and Heart Failure: The Big Challenge. *Heart Views* 2020;21(3):187–92.
 80. Desai DS, Hajouli S. Arrhythmias. *StatPearls* [Internet].2021; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708418> [Internet].2021;
 81. Denegri A, Sola M, Morelli M, Farioli F, Alberto T, D'Arienzo M, et al. Arrhythmias in COVID-19/SARS-CoV-2 Pneumonia Infection: Prevalence and Implication for Outcomes. *J Clin Med* [Internet] 2022;11(5). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/5/1463>
 82. Pandat S, Zhu Z, Fuentes-Rojas S, Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* [Internet] 2021;17(5):73–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992725>
 83. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldberg S, et al. Worldwide Survey of COVID-19–Associated Arrhythmias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet] 2021;14(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.120.009458>
 84. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17(9):1439–44.
 85. Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. Arrhythmia in COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020;2(9):1430–5.
 86. Mohammad Zadeh N, Mashinchi Asl NS, Forouharnejad K, Ghadimi K, Parsa S, Mohammadi S, et al. Mechanism and adverse effects of COVID-19 drugs: a basic review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2021;13(4):102–9.
 87. Liu D, Zeng X, Ding Z, Lv F, Mehta JL, Wang X. Adverse Cardiovascular Effects of Anti-COVID-19 Drugs. *Front Pharmacol* 2021;12(August):1–17.
 88. Vegivinti CTR, Evanson KW, Lyons H, Akosman I, Barrett A, Hardy N, et al. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. *BioMed Central*; 2022.
 89. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart journal Acute Cardiovasc care* 2020;
 90. Tleyjeh IM, Kashour Z, AlDosary O, Riaz M, Tlayjeh H, Garbati MA, et al. Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2021;5(1):137–50.
 91. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020;92(7):814–8.
 92. Wadaa-Allah A, Emhamed MS, Sadeq MA, Ben Hadj Dahman N, Ullah I, Farrag NS, et al. Efficacy of the current investigational drugs for the treatment of COVID-19: a scoping review. *Ann Med* 2021;53(1):318–34.
 93. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386(4):305–15.
 94. Adebisi YA, Jimoh ND, Ogunkola IO, Uwizeyimana T, Olayemi AH, Ukor NA, et al. The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Trop Med Health* 2021;49(1).

95. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Chen C, Ruder K, Zhong L, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients with SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2021;326(6):490–8.
96. Li W, Luo X, Poetsch MS, Oertel R, Nichani K, Schneider M, et al. Synergistic Adverse Effects of Azithromycin and Hydroxychloroquine on Human Cardiomyocytes at a Clinically Relevant Treatment Duration. *Pharmaceuticals* 2022;15(2):1–24.
97. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf* 2021;44(9):929–38.
98. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3(7):e498–506.
99. Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep* 2021;11(1):1–7.
100. Ho J, Sia C, Ngiam J, Loh P, Chew N, Kong W, et al. A review of COVID-19 vaccination and the reported cardiac manifestations. *Singapore Med J* 2021;(November 2021):1–21.
101. Norhayati MN, Che Yusof R, Azman YM. Systematic Review and Meta-Analysis of COVID-19 Vaccination Acceptance. *Front Med* 2022;8(January):1–13.
102. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, Cocohoba JM, Lin F, Olgin JE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open* 2021;4(12):1–13.
103. Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dailah HG, Janahi EM, Dhama K, et al. Variants of SARS-CoV-2, their effects on infection, transmission and neutralization by vaccine induced antibodies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(18):5857–64.
104. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022;28(2):410–22.