

KOMPLIKASI ARITMIA DAN LUARANNYA PADA PASIEN COVID-19: TELAAH SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Abdurrohman Izzuddin^{1*}, Siti Fahma Dinianty², Zainab Nazaahah²

¹Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati, Bandar Lampung, Indonesia

²Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin, Bandar Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Riwayat Artikel:

Submit: 03/05/2021
Diterima: 07/06/2021
Diterbitkan: 01/09/2021

Kata Kunci:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
Coronavirus,
Aritmia,
Kardiovaskular

Abstract:

Studies have shown that COVID-19 causes cardiac injury and cytokines storm, which can lead to arrhythmias. This paper aimed to conduct a systematic review and meta-analysis of the incidence of arrhythmias and their outcomes in COVID-19 patients. We looked for journals with information on arrhythmias as a complication of COVID-19 and the patient's outcome status; poor outcomes (severe illness, mortality, and need for ICU care), and without poor outcomes. The keyword was: "COVID-19" or "SARS-Cov-2"; or "Coronavirus" and "Arrhythmia" or "Cardiovascular" or "Characteristic". A total of 5 journals were selected. There were 1.301 patients in the sample. The incidence of arrhythmias in COVID-19 patients was 11% (8-15%; I^2 : 71.22, $p = 0,01$); in patients with poor outcome was 35% (17-52%; I^2 : 92.90, $p = 0,00$); and in patients without poor outcome was 3% (1-5%; I^2 : 54.27, $p = 0,07$). COVID-19 patients with arrhythmias have a greater risk of poor outcomes (RR 5,54 [4.59; 6,68]; I^2 : 87.3; $p < 0,001$). Analysis with a funnel plot indicated a publication bias. The regression with Egger's test showed no small study effects ($p = 0,352$). There was a significant relationship between the incidence of arrhythmias and an increased risk of poor outcomes in COVID-19 patients.

Abstrak:

Beberapa studi menunjukkan bahwa COVID-19 menyebabkan terjadinya kerusakan pada jantung dan badai sitokin di dalam tubuh, yang memicu timbulnya aritmia. Tulisan ini bertujuan untuk melakukan telaah sistematis dan meta analisis terhadap insidensi aritmia dan luarannya pada pasien COVID-19. Kami mencari jurnal penelitian yang memuat informasi tentang aritmia sebagai komplikasi COVID-19 dan status luaran pasien; luaran buruk (dengan gejala berat, mengalami kematian, atau menjalani perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU)) dan tanpa luaran buruk dengan kata kunci "COVID-19" atau "SARS-Cov-2" atau "Coronavirus" dan "Aritmia" atau "Kardiovaskular" atau "Karakteristik". Sebanyak 5 jurnal dipilih untuk dilakukan telaah sistematis dan meta-analisis. Terdapat 1.301 pasien sebagai sampel. Insidensi aritmia pada pasien COVID-19 adalah 11% (8-15%; I^2 : 71.22, $p = 0,01$); pada pasien dengan luaran buruk adalah 35% (17-52%; I^2 : 92.90, $p = 0,00$); dan pada pasien tanpa luaran buruk adalah 3% (1-5%; I^2 : 54.27, $p = 0,07$). Pasien COVID-19 yang mengalami aritmia memiliki resiko luaran buruk yang lebih besar (RR 5.54 [4.59, 6.68]; I^2 : 87.3, $p < 0,001$). Analisis dengan funnel plot menandakan terdapat bias publikasi. Uji regresi dengan Egger's test menunjukkan tidak adanya small study effects ($p = 0,352$). Terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian aritmia dengan peningkatan resiko luaran buruk pada pasien COVID-19.



Penlis Korespondensi:

Abdurrohman Izzuddin,
Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Malahayati, Bandar Lampung, Indonesia
Email: abdurrohman@malahayati.ac.id

Cara Mengutip:

A. Izzuddin, S.F. Dinianty, Z. Nazaahah, "Komplikasi Aritmia dan Luarannya Pada Pasien Covid-19: Telaah Sistematis dan Meta Analisis", Indonesia. J. Heal. Sci., vol. 5, no. 2, pp. 99-107, 2021.

PENDAHULUAN

Kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019. Pada 11 Februari 2020, World Health Organization (WHO) mengumumkan nama penyakit ini sebagai COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, yang sebelumnya disebut 2019-nCoV, dan dinyatakan sebagai pandemik pada tanggal 12 Maret 2020 [1]. Pada saat tulisan ini dibuat, terdapat lebih dari 140.000.000 kasus di seluruh dunia dan menyebabkan lebih dari 3.000.000 kematian [2].

Walaupun pada sebagian besar kasus, pasien yang terinfeksi tidak menimbulkan gejala atau hanya menunjukkan gejala ringan, beberapa kasus berkembang menjadi pneumonia berat, sindroma distress pernapasan akut, kegagalan multi organ, dan bahkan kematian. Beberapa faktor dihubungkan dengan derajat keparahan dan peningkatan angka kematian, antara lain; usia, merokok, diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular [3], [4], [5], [6], [7].

Beberapa studi menunjukkan bahwa COVID-19 menyebabkan terjadinya kerusakan pada jantung dan badai sitokin di dalam tubuh, yang memicu timbulnya aritmia [8], [9]. Studi lain menunjukkan bahwa aritmia terjadi pada 44% dari pasien COVID-19 dengan gejala berat [10], dan dikaitkan dengan peningkatan angka kematian [11].

Tulisan ini bertujuan untuk melakukan telaah sistematis dan meta analisis terhadap insidensi aritmia sebagai komplikasi dan luarannya pada pasien COVID-19. Kemungkinan terjadinya luaran buruk pada kasus COVID-19 dengan komplikasi aritmia dapat meningkatkan kewaspadaan dan kesiapsiagaan tenaga medis dalam melakukan manajemen terapi.

METODE PENELITIAN

Mencari jurnal penelitian pasien COVID-19 yang memuat informasi tentang aritmia sebagai komplikasi dan status yang

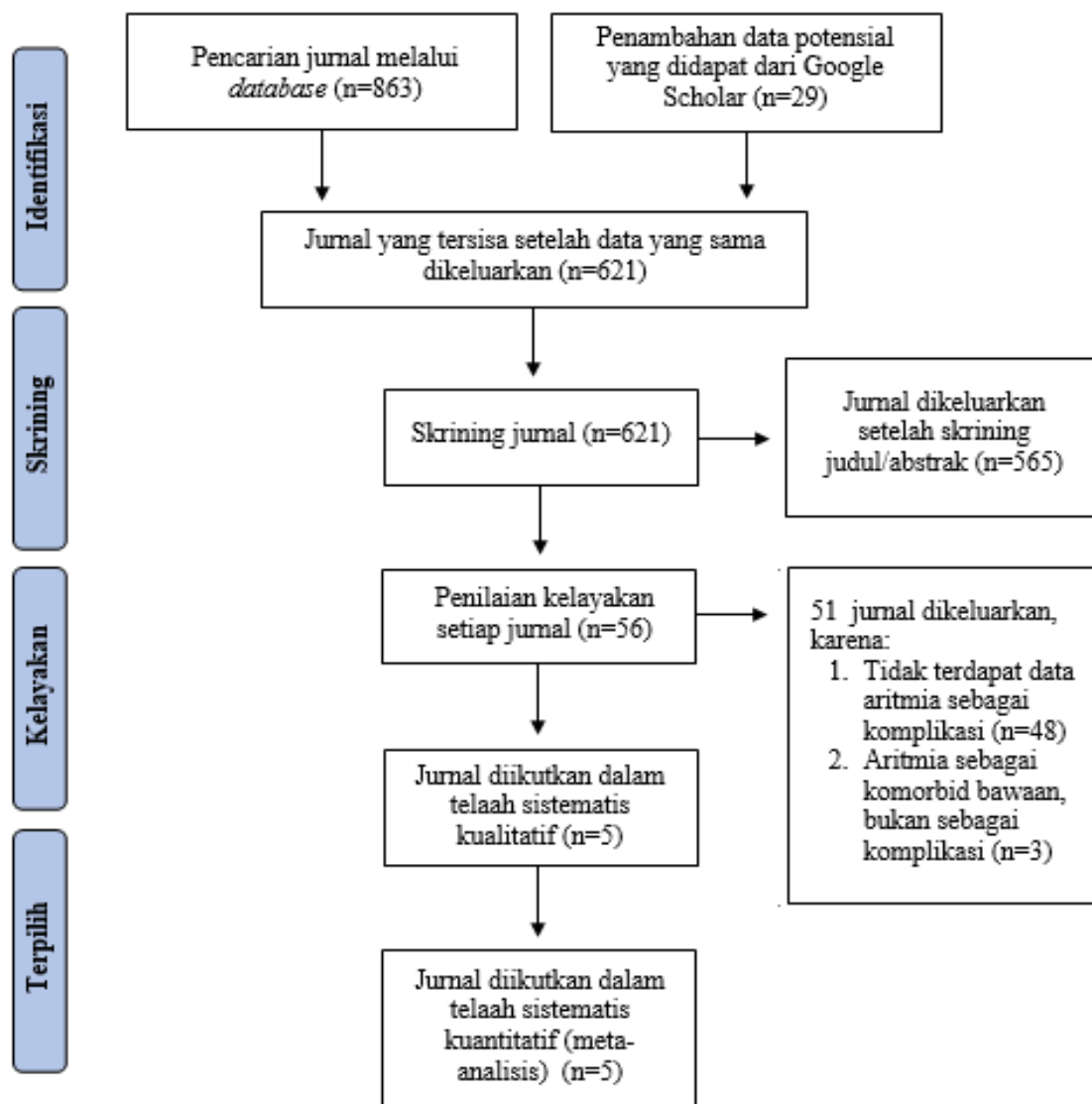
jelas terkait kondisi pasien; luaran buruk (dengan gejala berat, mengalami kematian, atau menjalani perawatan di *intensive care unit* (ICU)) dan tanpa luaran buruk. Kami mengeluarkan jurnal yang bukan penelitian asli (contoh: artikel *review*, laporan non-penelitian, atau editorial), penelitian dengan jumlah sampel kurang dari 20, merupakan laporan kasus, berbahasa selain bahasa Inggris, dan penelitian yang menggunakan anak-anak sebagai sampelnya (usia 17 tahun atau kurang).

Kami melakukan pencarian di *database* PubMed, SCOPUS, Europe PMC, dan Google Scholar dengan kata kunci berikut: 1) “COVID-19” ATAU “SARS-Cov-2” ATAU “Coronavirus” DAN “*Characteristics*”; 2) “COVID-19” ATAU “SARS-Cov-2” DAN “*Arrhythmia*”; 3) “COVID-19” ATAU “SARS-Cov-2” DAN “*Cardiovascular*”. Jurnal yang sama dikeluarkan. Jurnal yang tersisa diseleksi berdasarkan relevansi yang ditemukan di abstrak. Sisa jurnal berikutnya kami nilai berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Pencarian selesai dilakukan pada tanggal 21 April 2021. Penelitian ini dilakukan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Meta-analisis dilakukan dengan menggunakan STATA 16.0 (StataCorp LLC, Texas, US). Kami menggunakan proporsi meta-analisis untuk menyatukan data insidensi kejadian aritmia. Pengukuran *variable* dilakukan untuk mendapatkan *risk ratio* (RR), dengan *confidence interval* (CI) 95%. Pengukuran efek gabungan dilakukan dengan menggunakan *random effects model*, tanpa memperhitungkan heterogenitas data. Untuk menilai *small study effect*, kami melakukan uji regresi dengan *Egger's test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kami menemukan 892 jurnal, dan tersisa 621 setelah jurnal yang sama dikeluarkan. 565 jurnal dieliminasi setelah dilakukan skrining pada judul dan abstrak.



Gambar 1. Bagan PRISMA

Artikel tersisa, kami mengeluarkan 48 artikel karena alasan berikut: 1) tidak terdapat data terkait aritmia sebagai komplikasi ($n=48$), dan 2) aritmia merupakan komorbid bawaan, bukan sebagai komplikasi ($n=3$). Sebanyak 5 jurnal dipilih untuk dilakukan telaah sistematis dan meta-analisis. Terdapat 1.301 pasien sebagai sampel dari 5 penelitian tersebut [10–14] sebagaimana tercantum dalam Tabel 1.

Insidensi aritmia pada pasien COVID-19 adalah 11% (8-15%; I^2 : 71.22, $p = 0,01$) (Gambar 2a). Insidensi aritmia pada pasien dengan luaran buruk adalah 35% (17-52%; I^2 : 92.90, $p = 0,00$) (Gambar 2b). Sedangkan insidensi aritmia pada pasien tanpa luaran buruk adalah 3% (1-5%; I^2 : 54.27, $p = 0,07$) (Gambar 2c).

Tabel 1.
Data Penelitian

Penulis	Negara	Desain Penelitian	Sampel	Rata-Rata Usia	Aritmia	Jenis Aritmia
Bhatla A, 2020	Amerika	Observasi Retrospektif	700 (79 vs 621)	50 (63 vs 48)	53 (34 vs 19)	Cardiac arrest (9), Atrial Fibrilasi (25), Bradiaritmia (9), Non-Sustained Ventricular Takikardia (10)
Wang D, 2020	China	Observasi Retrospektif	138 (36 vs 102)	56 (66 vs 51)	23 (16 vs 7)	Tidak disebutkan
Cao J, 2020	China	Observasi Retrospektif	102 (17 vs 85)	54 (72 vs 53)	18 (12 vs 6)	Tidak disebutkan
Zhang Q, 2020	China	Observasi Retrospektif	221 (55 vs 166)	55 (62 vs 51)	24 (22 vs 2)	Tidak disebutkan
Turagam M, 2020	India	Observasi Retrospektif	140 (52 vs 88)	61 (71 vs 58)	12 (9 vs 3)	Ventricular Takikardia atau Ventricular Fibrilasi (7), Atrioventricular Blok (5)

Data disajikan sebagai berikut: total pasien (luaran buruk vs tanpa luaran buruk)

Pasien COVID-19 yang mengalami aritmia memiliki resiko luaran buruk yang lebih besar (RR 5.54 [4.59, 6.68]; I²: 87.3, $p < 0,001$). Analisis dengan funnel plot menunjukkan bentuk asimetris, yang berarti terdapat bias publikasi. Uji regresi dengan *Egger's test* menunjukkan tidak adanya *small study effects* ($p = 0,352$).

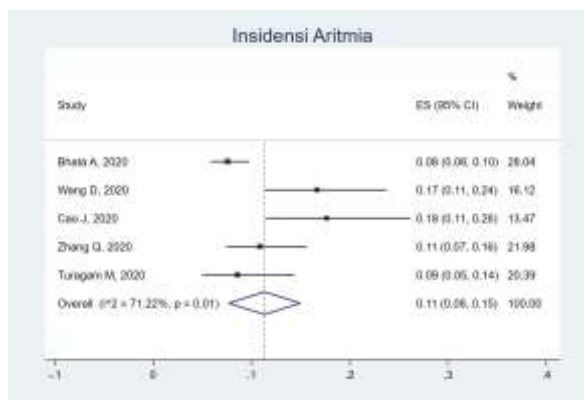
Hasil meta analisis ini menunjukkan bahwa insidensi anemia lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan luaran buruk, yang menandakan prognosis yang semakin buruk. Namun demikian, hanya 2 dari 5 studi yang menjelaskan tipe aritmia yang terjadi. Hal ini menyebabkan keterbatasan dalam mengambil kesimpulan, dimana masing-masing tipe aritmia memiliki prognosinya sendiri. Prognosis ini ditentukan dari berbagai keadaan, seperti onset dan penatalaksanaan yang diberikan.

Aritmia pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan berbagai teori, antara lain karena terjadinya hipoksia, ketidakseimbangan metabolik, reaksi inflamasi, dan stres neurohormonal [15]. COVID-19 dapat memicu koagulopati sehingga menyebabkan thrombosis, yang mengakibatkan terjadinya hipoksia [16], [17]. Hipoksia dapat memicu terjadinya atrial fibrilasi, jenis aritmia yang paling sering ditemukan pada pasien berusia lanjut [18].

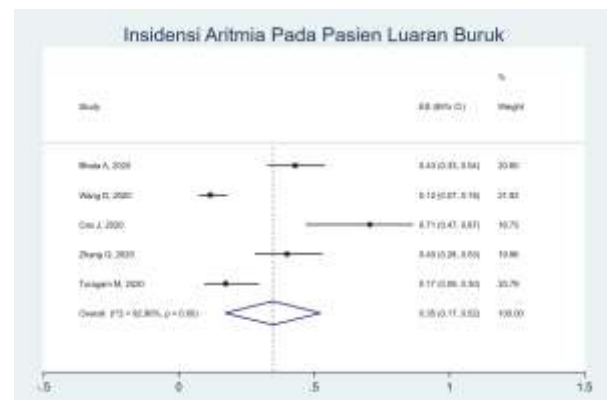
Pada kasus dengan gejala berat, hipoksia dan ketidakseimbangan elektrolit merupakan mekanisme umum yang terjadi pada pasien COVID-19. Keadaan ini dapat menimbulkan resiko terjadinya aritmia. Namun demikian, resiko aritmia pada pasien dengan gejala ringan atau pada pasien yang sembuh dari gejala berat masih belum diketahui [19].

Pasien dengan komorbid penyakit kardiovaskular kronik dapat jatuh dalam kondisi tidak stabil, karena peningkatan kebutuhan metabolik tubuh akibat infeksi, dan berkurangnya cadangan oksigen di jantung. Ketidakseimbangan ini, yang terjadi bersamaan dengan respons inflamasi dan kerusakan miokardium, dapat meningkatkan resiko terjadinya sindrom koroner akut, gagal jantung, dan aritmia [20].

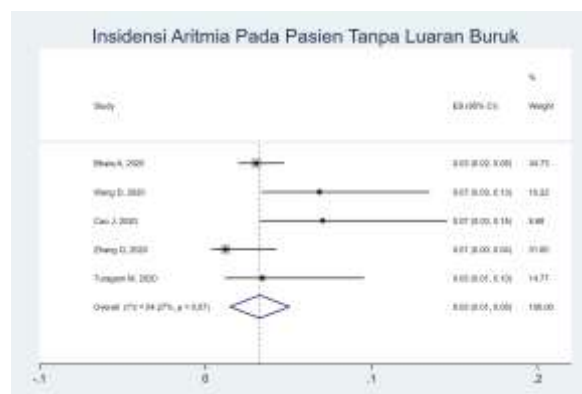
(a)



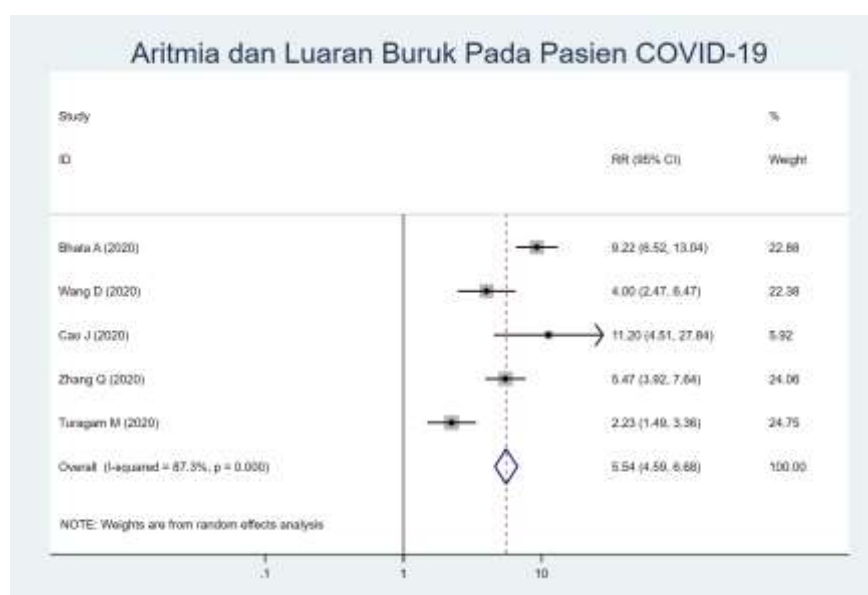
(b)



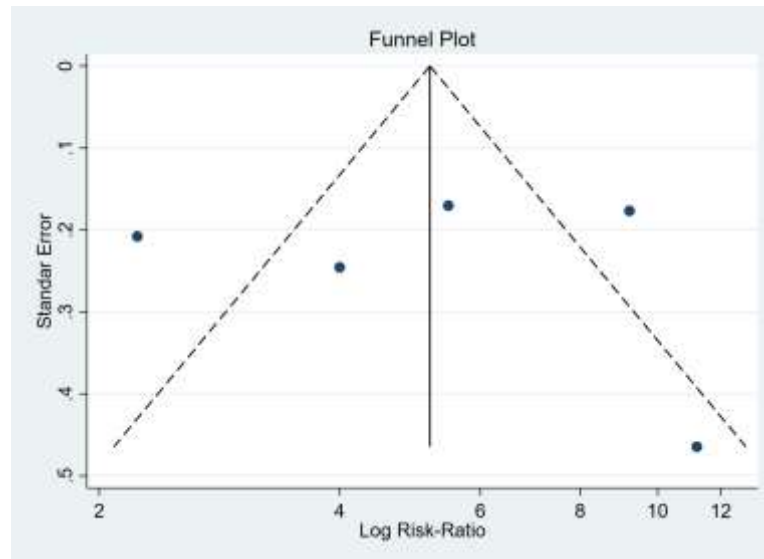
(c)



Gambar 2. Insidensi aritmia pada pasien COVID-19. Insidensi aritmia adalah 11% (A). Insidensi aritmia pada pasien dengan luaran buruk adalah 35% (B). Insidensi aritmia pada pasien tanpa luaran buruk adalah 3% (C).



Gambar 3. Aritmia dan luaran buruk pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 yang mengalami aritmia memiliki resiko luaran buruk yang lebih besar.



Gambar 4. Bias publikasi. *Funnel plot* menunjukkan bentuk asimetris, menandakan adanya bias publikasi

COVID-19 juga berpotensi menyebabkan kerusakan pada miokardium jantung. Beberapa studi menunjukkan pasien COVID-19 mengalami peningkatan biomarker jantung yang signifikan [21], [22], [23]. Kasus miokarditis dengan syok kardiogenik pada pasien COVID-19 juga dilaporkan, dan dikaitkan dengan kejadian aritmia, baik itu aritmia atrial maupun ventrikular [24].

Efek dari infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan penurunan regulasi secara cepat pada jalur ACE-2 di miokardium dan paru-paru. Hal ini mengakibatkan timbulnya respon inflamasi pada miokardium, edema paru, dan gagal napas akut. ACE-2 diekspresikan secara luas, tidak hanya di paru-paru, namun juga di jantung. Oleh karena itu, jalur yang berkaitan dengan ACE-2 mungkin memiliki peranan dalam terjadinya kerusakan miokardium di jantung [25]. Mekanisme lain yang diusulkan terkait kerusakan miokardium pada jantung adalah karena terjadinya badai sitokin, yang dipicu oleh respon yang tidak seimbang antara sel T-helper tipe 1 dan 2 [26]. Keadaan imunopatologi yang dimediasi oleh interferon, disfungsi pernapasan, dan hipoksemia karena infeksi SARS-CoV-2 juga diyakini mengakibatkan

kerusakan pada miokardium [27], [28]. Kerusakan miokardium, disfungsi kanal ion, *remodeling* struktur dan perubahan elektrofisiologi akibat miokarditis dapat mengakibatkan aritmia yang mengancam nyawa [29]

KETERBATASAN PENELITIAN

Penggunaan obat-obatan yang sering digunakan dalam menangani COVID-19 juga meningkatkan resiko terjadinya aritmia. Azithromisin dan klorokuin dikaitkan dengan pemanjangan interval QT [30], [31]. Azithromisin diketahui memperpanjang interval QT dan meningkatkan resiko kematian akibat gangguan kardiovaskular [32,33]. Klorokuin dapat menyebabkan pemanjangan interval QT, dengan atau tanpa pemberian Azithromisin [34].

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian aritmia dengan peningkatan resiko luaran buruk pada pasien COVID-19. Aritmia ditemukan sebanyak 11% pada pasien COVID-19 dan 35% pada pasien COVID-19 dengan luaran buruk.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Malahayati dan Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin yang telah memberikan dukungan moril bagi penulisan naskah ini.

KONTRIBUSI PENULIS

A.I. merancang dan menyusun naskah penelitian. S.F.D. dan Z.N. melakukan pencarian data, dan memilih data yang akan digunakan. A.I., S.F.D., dan Z.N. melakukan interpretasi data dan memilah topik yang sesuai dengan penelitian. A.I. dan S.F.D. melakukan analisis statistik. Z.N. melakukan perbaikan penulisan akhir. Semua penulis memberikan kontribusi pada penulisan naskah.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45. <http://dx.doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>
- [2] Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- [3] Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020;8(36):1–10. <https://doi.org/10.20201186/s40560-020-00453-4%20>
- [4] Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4). <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- [5] Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2020;21(2). <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>
- [6] Pranata R, Harapan UP, Soeroto AY, Hospital HS, Lim MA, Harapan UP, et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8). <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0278>
- [7] Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949>
- [8] Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q. and Huang H. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–10. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- [9] Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation. *Circ J*. 2020;142(1):7–9. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047293>
- [10] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

- [11] Cao J, Tu W-J, Cheng W, Yu L, Liu Y-K, Hu X, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(15):748–55. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa243>
- [12] Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Hear Rhythm*. 2020;17(9):1439–44. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>
- [13] Turagam MK, Musikantow D, Goldman ME, Bassily-Marcus A, Chu E, Shivamurthy P, et al. Malignant Arrhythmias in Patients With COVID-19. *Circ Arrhythmia Electrophysiol Orig*. 2020;13(11):1321–30. <https://doi.org/10.1161/circep.120.008920>
- [14] Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127(June 2020). <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>
- [15] Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, Chuich T, Harm PD. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- [16] Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1–14. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
- [17] Lim MA, Pranata R, Huang I, Yonas E, Soeroto AY, Supriyadi R. Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Heal Dis*. 2020;7:1–12. <https://doi.org/10.1177/2054358120938573>
- [18] Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic—COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):743–4. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0934>
- [19] Lakkireddy DR, Chung MK, Russo AM. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(21):823–31. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.028>
- [20] Kochi AN, Forleo GB, Tondo C, Tagliari AP, Fassini GM. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID - 19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003–8. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>
- [21] Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-Terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: Systematic review and meta-Analysis. *Postgrad Med J*. 2020;96(1137):387–91. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137884>
- [22] Babapoor-farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253(July):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>

- [23] Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens* [Online]. 2021;35(1):4–11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
- [24] Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021;42(2):206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
- [25] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:618–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
- [26] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- [27] Cameron MJ, Bermejo-martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*. 2008;133(1):13–9. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.014>
- [28] Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x>
- [29] Tse G, Yeo JM, Chan YW, Lai ETH, Yan BP, Walton RD, et al. What Is the Arrhythmic Substrate in Viral Myocarditis ? Insights from Clinical and Animal Studies. *Card Electrophysiol*. 2016;7(July). <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00308>
- [30] Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A, Yadav R, et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients : A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian Pacing Electrophysiol J* [Online]. 2020;20(3):117–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2020.04.003>
- [31] Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WVR, Crouse ELB, Baranchuk A. Azithromycin , cardiovascular risks , QTc interval prolongation , torsade de pointes , and regulatory issues : A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(5):155–66. <https://doi.org/10.1177/2049936113501816>
- [32] Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881–90. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>
- [33] Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular Risks with Azithromycin and Other Antibacterial Drugs. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1665–8. <https://doi.org/10.1056/nejmp1302726>
- [34] Food and Drug Association. [Zithromax®\(azithromycin tablets\) and \(azithromycin for oral suspension\)](https://www.fda.gov/oc/ohrt/zithromax). Silver Spring. 2012