

DETEKSI DAN PENANGANAN AWAL MIOKARDITIS DAN MIOKARDITIS FULMINAN

Siti Elkana Nauli, Hawani Sasmaya Prameswari.

Abstrak :

Miokarditis umumnya terjadi akibat infeksi sistemik dari virus yang bersifat kardiotropik. Pada kondisi miokarditis akut ini dapat menyebabkan gangguan hemodinamik atau aritmia letal. Studi terbaru menunjukkan tatalaksana miokarditis terkait penyebab ditambah dengan “*guideline directed medical care*” akan memberi keluaran yang baik. Presentasi klinis miokarditis beragam dari yang tidak terlalu berat sampai dengan syok kardiogenik. Dengan perkembangan terapi saat ini, bantuan sirkulasi *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) dan deteksi dini miokarditis fulminan, maka miokarditis dapat tertangani dengan baik. Dugaan miokarditis fulminan pada COVID-19 telah dilaporkan pada beberapa laporan kasus namun belum ada bukti patologi yang telah terkonfirmasi dari spesimen miokard adanya keterlibatan virus pada miokarditis COVID-19. Pada kasus dengan gambaran *critical ill* didapatkan tanda dan bukti peningkatan biomarker kerusakan miokard (cTn) dan peningkatan biomarker akibat stress dinding ventrikel kiri (BNP atau NTproBNP). Pada beberapa kasus, pemberian immunosupresan dan monitoring yang baik dapat meningkatkan peluang remisi.

Kata kunci : Miokarditis, fulminan, COVID 19

Abstract

Myocarditis is commonly caused due to systemic viral infection with cardiotropic nature. In the acute phase, this disorder could cause lethal hemodynamic or arrhythmic disorders. Newest studies showed that the use of guideline-directed medical care in the care of myocarditis will lead to better outcomes. This condition varies in presentation ranging from mild to life-threatening such as cardiogenic shock. With the current advances in early detection and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), myocarditis could be managed very well. Cases of myocarditis related to COVID 19 has been reported, however as per this time there has no confirmed pathological evidence regarding direct causation between COVID19 and myocarditis, however, in these severely ill patients, elevations in cardiac biomarkers (cTn, BNP and NTproBNP) occurs, and the administration of immunosuppressant could increase the chance of remission.

Keyword: Myocarditis, fulminant, COVID 19.

PENDAHULUAN

Miokarditis umumnya terjadi akibat infeksi sistemik dari virus yang bersifat kardiotropik, biasanya bermanifestasi ringan dan dapat sembuh sendiri. Namun pada kelompok pasien tertentu, kondisi miokarditis akut ini dapat menyebabkan gangguan hemodinamik atau aritmia maligna yang sementara atau permanen. Pada beberapa kasus inflamasi spesifik, prognosis miokarditis berhubungan dengan kematian dan transplantasi. Studi terbaru menunjukkan tatalaksana miokarditis terkait penyebab ditambah dengan “*guideline directed medical care*” akan memberi keluaran yang baik.¹

Miokarditis adalah respon imunologis humoral dan selular yang terjadi di jantung dan bermanifestasi sesuai presentasi klinis dan temuan histologinya. Sekitar 20% pasien miokarditis akan berlanjut menjadi kardiomiopati dilatasi. Miokarditis dapat disebabkan oleh berbagai macam virus,

bakteri, protozoa, atau jamur, namun virus merupakan penyebab terbanyak miokarditis. Selain infeksi, miokarditis juga diakibatkan oleh efek toksik atau reaksi obat yang dimediasi oleh sistem imun, gangguan autoimun sistemik seperti sarkoidosis atau *systemic lupus erythematosus (SLE)* dan sebagian besar pasien akan sembuh tanpa gejala sisa.¹

Definisi fulminan pada miokarditis merupakan kondisi yang berat dan timbul secara cepat dengan risiko kematian yang tinggi akibat syok kardiogenik, aritmia ventrikel yang fatal, atau bradikardia. Dengan perkembangan terapi saat ini, bantuan sirkulasi *extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)* dan deteksi dini miokarditis fulminan, maka miokarditis dapat tertangani dengan baik. Pada beberapa kasus, pemberian imunosupresan dan monitoring yang baik dapat meningkatkan peluang remisi. Miokarditis fulminan disebabkan oleh inflamasi yang berat dan timbul secara cepat sehingga menyebabkan nekrosis miosit, edema, dan syok kardiogenik. Oleh sebab itu, penting untuk membedakan miokarditis fulminan dengan penyebab akut nekrosis miosit dengan syok kardiogenik lainnya, seperti sindrom koroner akut.²

PRESENTASI KLINIS MIOKARDITIS

Miokarditis dapat bermanifestasi sebagai gagal jantung akut dan kronik. Pemeriksaan troponin (Tn) dan ekokardiografi harus dikerjakan (rekomendasi kelas I, LOE C). Manifestasi klinis beragam dengan atau tanpa infeksi atau inflamasi sistemik. Keluhan terbanyak adalah sesak nafas, nyeri dada, aritmia seperti fibrilasi atrium (FA), takikardi ventrikel, atau blok sistem konduksi. Beberapa kasus dengan kematian jantung mendadak, seperti pada atlet olahraga kompetitif. Timbulnya syok kardiogenik atau bersamaan dengan syok distributif dapat terjadi sangat cepat sejak awal, namun dapat terjadi remisi dari miokarditis fulminan. Tampilan miokarditis fulminan ini dapat menjadi indikator respon imunologik/inflamasi yang berat terhadap infeksi virus dengan prognosis remisi sempurna miokard, terutama pada miokarditis akibat infeksi. Anak-anak dan perempuan tergolong sebagai populasi yang rentan mengalami perubahan dramatis dari miokarditis fulminan. Kondisi medis lain, seperti SLE dan *celiac sprue* juga dapat menimbulkan miokarditis fulminan secara langsung atau bersamaan dengan infeksi virus lainnya.²

Evaluasi Laboratorium pada Miokarditis

Elektrokardiografi (EKG) pada miokarditis menunjukkan voltase QRS yang rendah akibat edema miokard. EKG dengan perubahan ST segmen terutama ST elevasi sesuai atau tidak sesuai dengan vaskularisasi koroner juga dapat ditemukan pada pasien miokarditis. Oleh sebab itu, evaluasi angiografi koroner seringkali diperlukan pada kasus miokarditis. Depresi segmen PR juga dapat ditemukan pada kasus yang disertai perikarditis. Beberapa kasus ditemukan komplikasi aritmia, seperti irama ektopik, aritmia ventrikel dan abnormalitas konduksi berupa blok. Kadar troponin yang meningkat pada miokarditis sering diterjemahkan sebagai sindrom koroner akut.

Salah satu studi miokarditis menunjukkan selain peningkatan kadar troponin, terjadi peningkatan laju endap darah (LED) atau C-reactive protein (CRP). Studi RS John Hopkin menunjukkan tingginya kadar troponin tidak berhubungan dengan prognosis pasien, tetapi peningkatan kadar BNP/NT-proBNP berhubungan dengan prognosis pasien. Pemeriksaan troponin, LED, dan CRP perlu sebagai deteksi dini dan penegakkan diagnosis miokarditis, namun nilai yang normal tidak menyingkirkan miokarditis.^{1,2,3} Pemeriksaan serologis viral secara rutin tidak direkomendasikan karena sensitivitas dan spesifisitasnya rendah jika dibandingkan dengan pemeriksaan PCR virus dari sediaan biopsi endomiokard (BEM).⁴

PERANAN MULTIMODALITAS PENCITRAAN DAN BIOPSI ENDOMIOKARD

Ekokardiografi

Ekokardiografi adalah pemeriksaan penunjang utama dan pertama untuk deteksi miokarditis. Beberapa karakteristik miokarditis fulminan dapat ditemukan dari pemeriksaan ekokardiografi, seperti yang dilaporkan oleh Skouri dkk, yaitu dimensi diastolik ventrikel kiri yang normal disertai hipertrofi ventrikel kiri akibat edema miokard dan efusi perikard pada miokarditis akut yang bersifat dinamis (kembali normal secara bertahap).⁶ Dilatasi ventrikel menjadi petanda proses kronik, sedangkan abnormalitas segmental ventrikel, disfungsi diastolik, disfungsi ventrikel kanan, dan trombus intrakardial dapat ditemukan pada kondisi kronik dan akut. Penurunan fungsi sistolik disertai dengan penebalan dinding jantung, dan ruang jantung yang masih normal menjadi parameter miokarditis fulminan akut. Ekokardiografi dipakai sebagai alat evaluasi perbaikan kasus miokarditis yang ditandai dengan perbaikan fungsi kontraksi dan dimensi ventrikel.^{7,8,9,10,11}

Tabel 1. Hal yang Perlu Diperhatikan saat Penegakkan Diagnosis Miokarditis

Diagnosis	Pertimbangkan miokarditis pada pasien muda dengan presentasi kondisi kardiovaskular yang lebih umum seperti sindrom koroner akut atau gagal jantung akut <i>de novo</i>
	Pasien muda tanpa faktor risiko kardiovaskular disertai tanda dan gejala infeksi saluran napas bagian atas dalam beberapa minggu terakhir
	Pasien dengan syok dan abnormalitas konduksi yang cepat seperti kompleks QRS yang lebar atau pemanjangan interval PR
	Mengenali tanda dan gejala gagal jantung kanan seperti nyeri perut kanan atas, kelainan tes fungsi hepar, ikterik, peningkatan tekanan vena jugularis, edema perifer, hepatomegali atau refluks hepatojugular. Kenali kondisi gagal jantung kanan sebelum berkembang progresif menjadi syok kardiogenik
Triase	Kenali secara dini tanda perburukan sirkulasi seperti tekanan pulsasi arteri yang sempit, sinus takikardi, ekstremitas dingin dan pucat, atau peningkatan laktat.
Manajemen awal	Hati-hati mengobati sinus takikardia dengan agen pengontrol laju jantung (terutama yang memiliki properti inotropik negatif seperti β -blocker, diltiazem atau verapamil). Pada kondisi disfungsi sistolik, curah jantung sangat bergantung pada proses kompensasi peningkatan laju jantung karena minimalnya kemampuan untuk meningkatkan isi sekuncup pada jantung yang belum dilatasi. Biopsi endomiokard (BEM) dilakukan untuk menentukan diagnosis. Antibiotik seperti golongan β -laktam dan minosiklin dan beberapa obat sistem saraf pusat, seperti klozapin dan karbamazepin dapat menyebabkan miokarditis fulminan. Hindari obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) karena dapat menyebabkan retensi natrium, merusak miokard, dan hipoperfusi renal.

Dikutip dari : Kociol, dkk²

Cardiac Magnetic Resonance Imaging (cMRI)

cMRI digunakan untuk menilai fungsi dan morfologi ventrikel kiri, serta adanya *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) dan karakteristik miokard secara lebih spesifik, seperti edema miokardial dan fibrosis. Hal ini sesuai dengan panduan konsensus berdasarkan kriteria Lake Louis, yaitu 2 dari 3 karakteristik jaringan dalam penegakkan miokarditis dengan tingkat akurasi diagnosis mencapai 79%.^{12,13,14} Beberapa studi kecil menunjukkan karakteristik lokasi LGE dapat membantu menentukan virus patogen penyebab miokarditis, seperti LGE dinding lateral menunjukkan infeksi

virus parvovirus B19, septal LGE menunjukkan infeksi virus herpesvirus-6. Selain itu, beberapa studi juga menunjukkan jika didapatkan LGE yang luas maka penyebab miokarditis adalah giant cell. Adapun edema miokard menyeluruh disebabkan oleh miokarditis eosinofilik.^{2,15,16,17}

Pemeriksaan cMRI digunakan pada kasus inflamasi akut, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan bila pasien dalam kondisi hemodinamik tidak stabil, takikardia, irama jantung yang tidak teratur dan pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik. Pada pasien gagal jantung dengan hemodinamik yang tidak stabil, contohnya dengan syok atau blok jantung yang berat, atau takikardia ventrikel yang bergejala, maka BEM direkomendasikan (rekomendasi kelas 1 AHA dan ESC, LOE B).¹⁸ Biopsi ini memberikan informasi tambahan prognosis pasien miokarditis dan rencana tatalaksana lanjut seperti transplantasi atau intervensi *device*. Pasien miokarditis dengan kondisi klinis yang stabil memiliki prognosis yang baik, dan cMRI dapat memberikan informasi tambahan diagnosis dan risiko timbulnya aritmia atau kematian berdasarkan ada atau tidaknya *Late Gadolinium Enhancement (LGE)*.¹⁹ cMRI merupakan metode paling akurat untuk mendeteksi miokarditis akut pada pasien dengan gejala <2-3 minggu karena fibrosis dan inflamasi sulit dibedakan pada kondisi lanjut. cMRI juga dipakai untuk stratifikasi risiko pasien miokarditis, misalnya pada kasus dengan kondisi fibrosis yang luas, maka tatalaksana miokarditis akan jauh berbeda. Namun jika ditemukan pemulihan yang tidak sempurna atau onset sudah lebih dari 3 bulan, akurasi cMRI menjadi rendah. Kondisi ini sering ditemukan pada gagal jantung yang tidak menunjukkan perbaikan dengan tatalaksana gagal jantung yang standar dan dilatasi ventrikel kiri, maka pada kondisi ini kelas rekomendasi cMRI adalah IIa (LOE C).^{2,18,9}

Tabel 2. Pemilihan pemeriksaan CMR dan biopsi endomiokard¹

	cMRI	Biopsi endomiokard
Syok	(-)	++
Miokarditis akut tanpa komplikasi	+	-
Miokarditis akut aritmia tidak stabil	(-)	+
<i>Inflammatory dilated cardiomyopathy</i> (> 3 bulan)	+ (hasil negatif tidak menyingkirkan tidak adanya inflamasi)	++ (untuk menentukan terapi)
Evaluasi respon terapi	+	+ (pada gagal terapi)

Cardiac Computed Tomography (CT)

Pemeriksaan ini untuk evaluasi anatomi arteri koroner sebagai penyebab disfungsi miokard. Namun, data terbaru menunjukkan cardiac CT juga dapat digunakan untuk menilai karakteristik miokard seperti cMRI dengan metode tertentu.²

Pencitraan Nuklir

Metode ini telah digunakan untuk mendeteksi miokarditis, seperti gallium-67, technetium-99m-MIBI, atau thallium-201 *single photon emission*, indium-111 *anti-myosin antibody*, dan 18-fdg *positron emission tomography*. Namun, technetium-99m-MIBI, atau thallium-201 *single photon emission* tidak spesifik menentukan miokarditis.^{20,21} Pemeriksaan penunjang lainnya yang dapat menjadi pilihan adalah PET scan, untuk memberi gambaran metabolisme dan inflamasi miokard, sehingga dapat menjadi salah satu alternatif deteksi miokarditis.^{22,23}

Biopsi Endomiokardial (BEM), Angiografi Koroner, dan Hemodinamik Invasif

Mengetahui karakteristik respon inflamasi dan keberadaan virus merupakan hal penting untuk menentukan regimen terapi yang efektif, namun banyak fasilitas memiliki keterbatasan dalam hal biopsi endomiokard.

Pada kondisi syok kardiogenik, tindakan kateterisasi jantung kanan dan angiografi koroner diperlukan untuk tatalaksana lanjut. Tindakan BEM saat kateterisasi jantung kanan perlu memperhatikan beberapa faktor, seperti klinis miokarditis, pengalaman operator, dan terapi yang telah diberikan pada pasien (antikoagulan, antiplatelet, atau fibrinolitik). Faktor-faktor ini perlu diperhatikan untuk meminimalkan komplikasi. Berdasarkan AHA dan ESC tahun 2007, terdapat 2 kondisi yang perlu dilakukan BEM, yaitu :¹⁸

1. Gagal jantung akut yang terjadi pada kurang dari 2 minggu disertai gangguan hemodinamik
2. Gagal jantung akut yang terjadi antara 2 minggu hingga 3 bulan yang disertai dengan dilatasi ventrikel kiri dan bradikardia (terutama Mobitz II, blok AV derajat III), atau aritmia lainnya atau kondisi yang tidak memberikan respon terhadap tatalaksana standar setelah 1-2 minggu.

Beberapa panduan memberikan rekomendasi yang berbeda terkait BEM guna meningkatkan akurasi. Karakteristik miokard dengan CMRI dapat dilakukan sebagai panduan pengambilan sampel miokard saat BEM. LGE dapat tetap terlihat walaupun biomarker dan enzim jantung lainnya sudah kembali normal.²⁴

BEM juga menjadi pilihan awal jika kondisi pasien tidak memungkinkan untuk dilakukan pemeriksaan dengan pencitraan, dan operator biopsi serta ahli patologi berpengalaman mengevaluasi jaringan miokard. Beberapa metode tertentu memang digunakan untuk mendeteksi proses infeksi atau inflamasi tertentu, seperti analisis genomik viral, imunohistologi, atau biomarker transkriptomik jika secara histopatologis tidak ditemukan gambaran jelas penyebab miokarditis. Panduan tindakan BEM pada kasus akut miokarditis pada gambar 1.^{25,26}

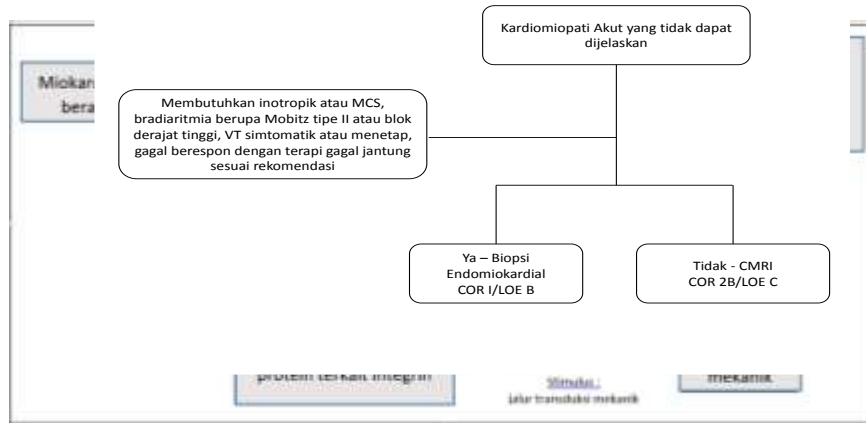
Tatalaksana Awal dan Stabilisasi Pasien dengan Miokarditis Fulminan

Presentasi klinis penderita miokarditis fulminan terutama adalah syok kardiogenik, tatalaksana awal syok kardiogenik dapat terlihat seperti gambar 4.²

Syok kardiogenik pada miokarditis fulminan sering disertai komplikasi aritmia, seperti takiaritmia atrial dan ventrikel, bradikardia seperti blok, dan menimbulkan kematian jantung mendadak. Bradikardia lebih jarang terjadi dibandingkan takiaritmia kecuali miokarditis disebabkan oleh sarkoidosis, Chagas, atau penyakit autoimun lainnya.²⁷

Aritmia dapat disebabkan oleh proses edema atau fibrosis akibat proses inflamasi. cMRI-LGE dapat mendeteksi kemungkinan timbulnya aritmia ventrikel.^{27,28,9}

Kondisi akut miokarditis fulminan membutuhkan tatalaksana khusus. Oleh sebab itu, pasien perlu dirujuk ke rumah sakit yang mempunyai fasilitas dan ahli dalam penanganan miokarditis, seperti *Mechanical Circulatory Support* (MCS) atau *Extracorporeal Life Support* (ECLS). Adapun pemeriksaan laboratorium awal seperti analisis gas darah, hematologi lengkap, dan metabolik dasar, serta fungsi hepar. Biomarker jantung seperti cTn, BNP atau NTproBNP sebagai petanda nekrosis miokard dan peningkatan stres dinding miokard.^{30,31,32}

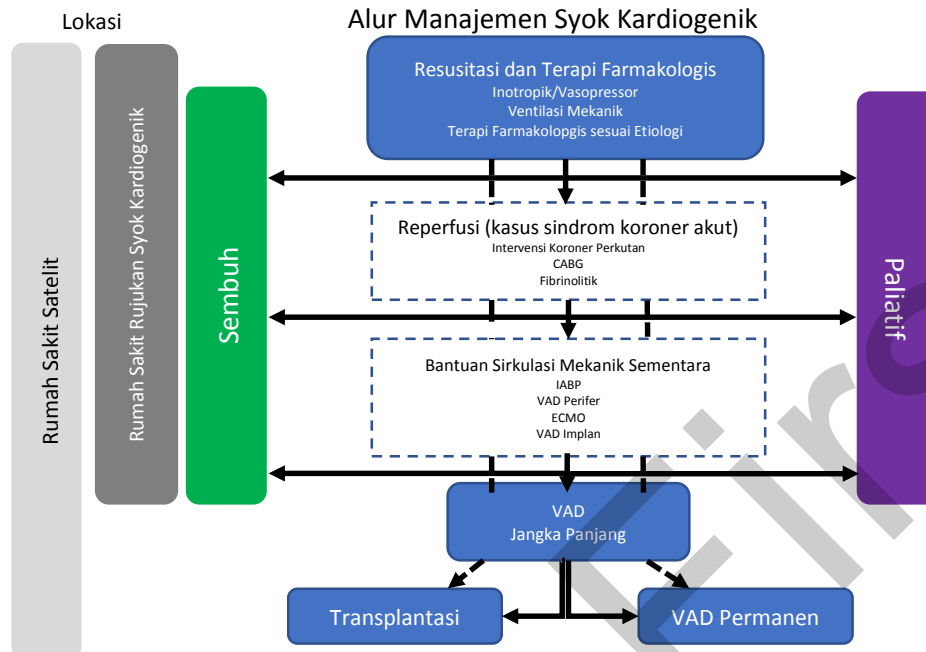


Gambar 1 . Indikator Tindakan BEM

Gambar 2. Hipotesa mekanisme *unloading* untuk menurunkan proses patologi inflamasi pada miokarditis. Miokarditis diinduksi oleh sistem imun yang menyebabkan disfungsi jantung (inotropik negatif, iskemia akibat gangguan mikrovaskular, dan fibrosis), menimbulkan stress mekanik (peningkatan *wall stress*, *shear stress*, dan volume pengisian). Stress mekanik memacu jalur transduksi mekanik yang melibatkan integrin dan protein terkait integrin, yang selanjutnya memicu produksi kemokin dan sistem imun, menyebabkan krisis inflamasi.¹

Miokarditis Limfositik dan Miokarditis Fulminan

Miokarditis limfositik merupakan kelainan patologis yang ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear dan disfungsi ventrikel kiri. Kelainan patologis ini perlu dibedakan dengan kelainan inflamasi lainnya, seperti eosinofil, neutrofil, dan makrofag. Miokarditis dapat timbul subklinis, subakut, akut, dan fulminan. Diagnosis yang cepat dan tepat sangat penting pada miokarditis limfositik karena prognosis dan tingkat remisi yang besar dibandingkan miokarditis lainnya.^{33,34}



Gambar 3. Tatalaksana Awal Pasien dengan Syok Kardiogenik (Dikutip dari : Kociol, dkk ²)

Pasien dengan miokarditis sering kali berusia muda dan tidak diketahui adanya penyakit jantung, oleh sebab itu pasien dengan kondisi syok seringkali diberikan cairan yang akan memperberat kondisi gagal jantung akut atau syok kardiogenik

Terapi vasopressor dengan norepinefrin terbukti lebih rendah menimbulkan komplikasi aritmia dibandingkan dopamine pada kohort pasien syok akibat infark miokard akut. Hal ini dapat dipertimbangkan pada pasien dengan miokarditis fulminan.

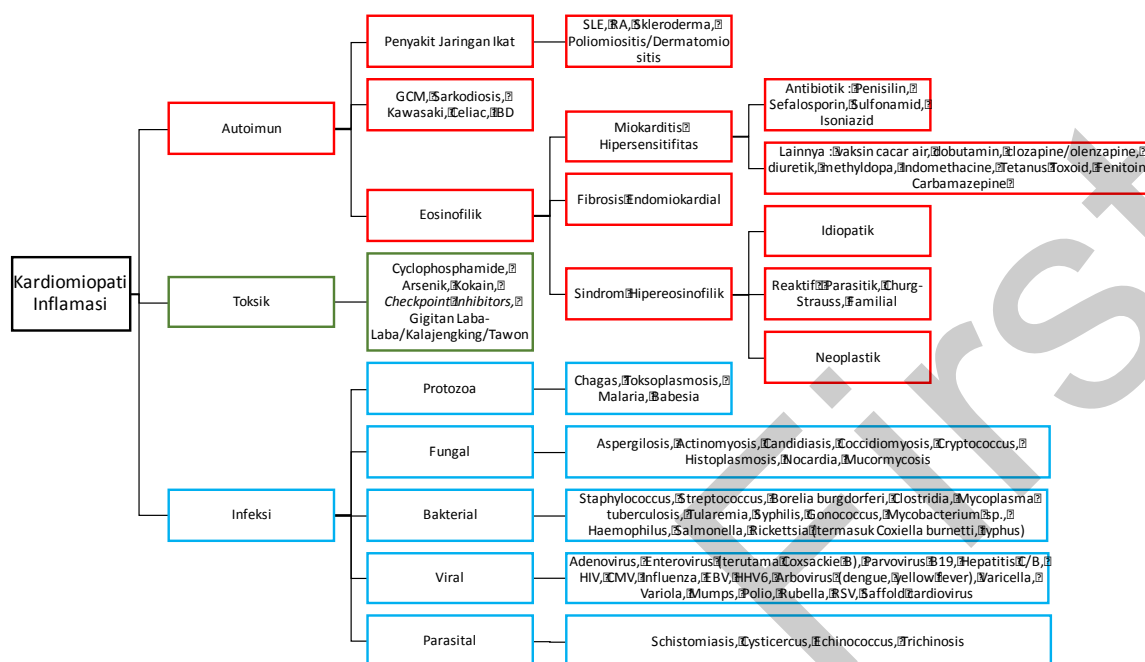
Pada pasien dengan syok kardiogenik akibat infark miokard akut terbukti norepinefrin lebih mempunyai dampak yang baik pada angka survival dibandingkan dopamine. Oleh sebab itu, norepinefrin lebih menjadi pilihan guna pasien syok kardiogenik yang disertai inflamasi sistemik, seperti infark miokard akut. Hal ini dapat diekstrapolasikan dengan fulminan miokarditis, hanya saja hal ini masih merupakan hipotesis

Tatalaksana intervensi terkadang dibutuhkan untuk menyingkirkan kelainan arteri epicardial koroner dan penilaian hemodinamik pada pasien dengan tampilan syok. Pada beberapa kondisi pun dibutuhkan BEM guna mengetahui etiologi miokarditis dan terapi yang spesifik.

Gambar 4. Tatalaksana Pasien dengan Miokarditis Fulminan (Dikutip dari : Kociol, dkk ²)

Peningkatan cTn setelah vaksinasi dengan miokarditis dan/atau perikarditis telah dilaporkan pada program vaksinasi cacar air, yaitu sebanyak 5 hingga 6 per 10.000 vaksin. Pada studi retrospektif didapatkan 9-10% pasien kardiomiopati dilatasi ternyata disebabkan oleh miokarditis. Infeksi viral yang terdeteksi dengan *reverse transcription* PCR atau PCR merupakan penyebab tersering dari miokarditis limfositik dengan jumlah presentasi 30-40%.^{35,36}

Infeksi virus dapat secara langsung menyebabkan infeksi pada miokard atau mencetuskan reaksi imunologi berupa *molecular mimicry* yang menimbulkan kerusakan miokard. Berikut ini adalah berbagai penyebab miokarditis limfositik.^{27,37,38}



Gambar 5. Etiologi Miokarditis Limfositik (Dikutip dari : Kociol, dkk²)

Tatalaksana miokarditis ini ditekankan pada proses inflamasi. Sedangkan gangguan sirkulasi berat seringkali membutuhkan terapi vasopresor atau bahkan MCS. Pada miokarditis, depresi fungsi miokard disebabkan oleh ekspresi sitokin yang tinggi. Hal ini menimbulkan gangguan fungsi pompa jantung dengan cepat. Namun terapi faktor anti-tumor nekrosis tidak memberikan hasil positif terhadap luaran penderita miokarditis. Beberapa kasus terkadang membutuhkan transplantasi jantung.^{39,40}

Beberapa penelitian prospektif terandomisasi dengan target kaskade inflamasi dari miokarditis limfositik dapat dilihat pada tabel 3.²

Beberapa strategi antivirus dengan interferon beta menunjukkan keberhasilan pada 22 pasien dengan disfungsi ventrikel kiri akibat infeksi enterovirus atau adenovirus. Studi lain yang melibatkan 143 pasien dengan gagal jantung dan bukti spesifik genomik virus berdasarkan BEM menunjukkan bahwa terapi interferon beta 1b selama 24 minggu secara signifikan mampu mengatasi infeksi dan gejala pasien.^{41,42}

Tabel 3. Studi Terapi Miokarditis Spesifik

Terapi	Studi	n	Biopsi?	Plasebo	Perbedaan Antar Grup	Catatan
Prednison	Parillo et al, 1989	102	Ya	Tidak	Tidak dalam FEVK	Penurunan inflamasi melalui biopsi
Prednison	Latham et al, 1989	52	Ya	Tidak	Tidak dalam survival	Hanya 13% pasien mengalami miokarditis
Prednison + AZA/CyA	Mason et al, 1995	111	Ya	Ya	Tidak dalam FEVK	Semua pasien memiliki miokarditis
Prednison + AZA	Wojnicz et al, 2001	84	Ya	Ya	Perubahan FEVK lebih baik	Biopsi menunjukkan bukti ekspresi HLA
Prednison + AZA	Frustaci et al, 2009	85	Ya	Ya	Perubahan FEVK lebih baik	Dibutuhkan virus negatif
IVIG	McNamara et al, 2011	62	Ya	Ya	Tidak dalam FEVK	Hanya 16% pasien dengan miokarditis

IVIG + IA	Staudt et al, 2001	25	Ya	Tidak	Perubahan FEVK lebih baik	Peningkatan kelas NYHA
IVIG	Kishimoto et al, 2014	41	Ya	Tidak	Peningkatan survival	Tidak ada perbedaan FEVK antar grup
IFN- α	Miric et al, 1996	38	Ya	Tidak	Perubahan FEVK lebih baik	Beberapa pasien mendapatkan thymomodulin
Penelitian sedang berlangsung						
Prednison + AZA	NCT01877746	234	Ya	Tidak	Perubahan FEVK dalam 12 bulan	Dibutuhkan virus negatif
IVIG	NCT00892112	50	Ya	Ya	Perubahan FEVK dalam 6 bulan	Terdapat bukti parvovirus
Anakinra	NCT03018834	120	Tidak	Ya	Kehidupan terhindar dari komplikasi gagal jantung	Diagnosis melalui nyeri dada, Troponin dan CMR

Dikutip dari : Kociol, dkk ²

Efek terapi imunomodulator pada miokarditis sulit diinterpretasikan karena sebagian besar kasus akan membaik dengan terapi standar gagal jantung. Seperti pada *Myocarditis Treatment Trial*, penggunaan siklosporin dan steroid untuk memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan dibandingkan dengan placebo. ⁴³

Laporan kasus dengan kortikosteroid yang digunakan para klinisi antara lain pada 2 penelitian prospektif terandomisasi tidak menunjukkan manfaat klinis yang jelas pada miokarditis. Pemberian kombinasi steroid dengan obat immunosupresan jenis lainnya diduga dapat memberi manfaat yang lebih besar dalam memperbaiki fungsi ventrikel kiri dan kondisi klinis pasien, seperti kombinasi azathioprin dan prednison. Pada kasus miokarditis fulminan dengan syok kardiogenik seringkali diberikan kortikosteroid walaupun manfaat pasti dari terapi ini belum diketahui pasti. ^{44,45}

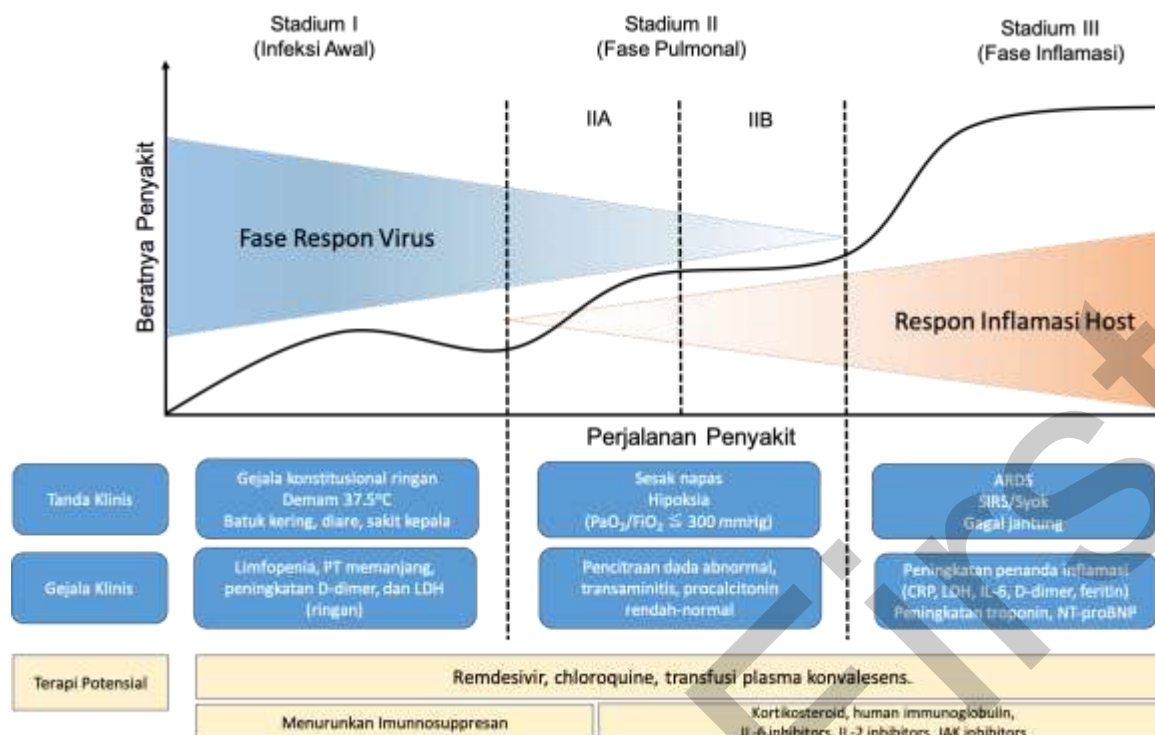
Pemberian immunoglobulin iv (dosis 0.5 g/kg) pada anak dengan kasus miokarditis limfositik telah terbukti baik, namun bukti pada pasien dewasa belum diketahui pasti. Pemberian obat ini terbukti baik jika digabungkan dengan immunoadsorpsi. ⁴⁶ Terapi statin diduga juga dapat memberi manfaat. Pada studi randomisasi, pemberian atorvastatin selama 6 bulan terbukti bermanfaat untuk perbaikan kapasitas fungsional dan fraksi ejeksi ventrikel kiri pasien dibandingkan plasebo. ⁴⁷

MIOKARDITIS PADA COVID-19

Dugaan miokarditis fulminan pada COVID-19 telah dilaporkan pada beberapa laporan kasus namun belum ada bukti patologi yang telah terkonfirmasi dari spesimen miokard adanya keterlibatan virus pada miokarditis COVID-19. Pada kasus dengan gambaran *critical ill* didapatkan tanda dan bukti peningkatan biomarker kerusakan miokard (cTn) dan peningkatan biomarker akibat stress dinding ventrikel kiri (BNP atau NTproBNP). ⁴⁸

Patofisiologi miokarditis belum diketahui, salah satu teori menunjukkan tidak adanya keterlibatan virus secara langsung, namun adanya badai sitokin yang dicetuskan oleh proses inflamasi berat dari infeksi COVID-19 dapat menimbulkan miokarditis akut melalui respon *immune-mediated*. Dugaan timbulnya miokarditis akut pada pasien COVID-19 dengan *critical ill* perlu dipikirkan jika terdapat syok kardiogenik dengan peningkatan cTn, BNP atau NTproBNP.

Tatalaksana miokarditis akut masih menjadi perdebatan. Salah satu yang dipertimbangkan adalah kortikosteroid dan immunosupresan lainnya. Namun perlu diingat bahwa infeksi COVID-19 pada fase I dan II masih dikuasai oleh respon akibat infeksi virus, oleh sebab itu pada fase ini semua terapi immunosupresan sebaiknya dihindari. Pada fase III (fase hiperinflamasi), maka kortikosteroid atau terapi immunosupresan lainnya dapat dipertimbangkan. ^{5,42,48} Berikut ini adalah tahapan fase tersebut.



Gambar 7. Fase infeksi COVID-19

Tatalaksana miokarditis akut pada infeksi virus memang memerlukan biopsi endomiokard (BEM) guna mengetahui pasti proses spesifik inflamasi yang terjadi dan keterlibatan aktif virus dalam proses nekrosis miokard dengan pemeriksaan PCR spesimen endomiokard, namun beberapa kondisi spesifik yang dapat menimbulkan miokarditis fulminan, tipe miokarditis limfositik adalah tipe yang paling sering ditemukan. Berdasarkan beberapa studi, tipe ini berespon baik dengan kortikosteroid ataupun terapi imunosupresan lainnya meskipun patofisiologinya belum diketahui. Pada pasien COVID-19 dengan *critical ill* dan syok, vasopressor dengan norepinefrin terbukti lebih rendah menimbulkan komplikasi aritmia, sehingga patut menjadi pilihan awal. Jika pasien membutuhkan tambahan agen inotropik, maka pertimbangkan miokarditis fulminant akut sebagai penyebab. Tahapan tatalaksana dapat disesuaikan mulai dari :

1. Tampilan klinis : Syok kardiogenik
2. Peningkatan cTn atau BNP atau NTpro BNP
3. EKG : aritmia, blok, takikardi ventrikel, elevasi segmen ST menyeluruh, tampilan lain yang tidak spesifik
4. Ekokardiografi : dimensi diastolik ventrikel kiri yang normal, peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri yang disebabkan oleh proses akut akibat edema miokard, dengan atau tanpa efusi perikard, abnormalitas segmental fungsi ventrikel yang tidak sesuai dengan perdarahan arteri koroner, disfungsi diastolik, disfungsi sistolik berat ditandai dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri, dapat disertai disfungsi ventrikel kanan, dan trombus intrakardiak.
5. Ekokardiografi hemodinamik : sesuai dengan tampilan syok kardiogenik

Jika menemukan presentasi klinis yang menunjang miokarditis akut dan pasien telah melewati fase I dan II, maka dapat dipertimbangkan terapi imunosupresan, seperti kortikosteroid dosis tinggi selama

1-3 hari dan diturunkan secara bertahap dengan pemantauan penurunan CKMB dan cTn. Evaluasi ekokardiografi dilakukan jika tidak ada respon terapi, dan atau sebelum pasien keluar perawatan.

Conflict of Interest

None

Consent for Publication

All authors consented for publication at the Indonesian Journal of Cardiology

Sources of funding

None

Ethical clearance

Not applicable

Copyright/ permission for figures

We the Authors of this manuscript declare that we have received the proper permission regarding the use of figures/images/illustrations from their Original Authors

DAFTAR PUSTAKA :

1. Tschöpe C, Cooper LT, Amione GT, Linthout SV. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res*. 2019; 124: 1568-1583.
2. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pand PS, Sabe MA, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis. *Circulation*. 2020; 141:1-24.
3. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:227-232.
4. Pinto JM, Schumm LP, Wroblewski KE, Kern DW, McClintock MK. Racial disparities in olfactory loss among older adults in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:323-329.
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-48, 2648a.
6. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2085-2093.
7. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Ohtsuki M, Kato Y, Sugiura A, Miyagishima K, Mori N, Yoda R, et al. Significance of transient left ventricular wall thickening in acute lymphocytic myocarditis. *Heart Vessels*. 2007;22:25-29.
8. Shillcutt SK, Thomas WR, Sullivan JN, Duhachek-Stapelman A. Fulminant myocarditis: the role of perioperative echocardiography. *Anesth Analg*. 2015;120:296-299.
9. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, Sormani P, Varrenti M, Raineri C, Petrella D, Garascia A, Pedrotti P, Roghi A, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation*. 2017;136:529-545.
10. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:274-288.
11. Escher F, Kasner M, Kühl U, Heymer J, Wilkeshoff U, Tschöpe C, Schultheiss HP. New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:875420.
12. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, et al; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-1487.
13. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158-3176.

14. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, Fuernau G, de Waha S, Sareban M, Luecke C, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:513–524.
15. Sujino Y, Kimura F, Tanno J, Nakano S, Yamaguchi E, Shimizu M, Okano N, Tamura Y, Fujita J, Cooper LT, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in giant cell myocarditis: intriguing associations with clinical and pathological features. *Circulation*. 2014;129:e467–e469.
16. Kim EY, Chang SA, Lee YK, Choi JO, Choe YH. Early non-invasive diagnosis and treatment of acute eosinophilic myopericarditis by cardiac magnetic resonance. *J Korean Med Sci*. 2011;26:1522–1526. doi: 10.3346/jkms.2011.26.11.1522.
17. Tani H, Amano Y, Tachi M, Machida T, Mizuno K, Kumita S. T2-weighted and delayed enhancement MRI of eosinophilic myocarditis: relationship with clinical phases and global cardiac function. *Jpn J Radiol*. 2012;30:824–831. doi: 10.1007/s11604-012-0130-3.
18. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116:2216–2233.
19. Pankuweit S, Maisch B. Etiology, diagnosis, management, and treatment of myocarditis: position paper from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [in German]. *Herz*. 2013;38:855–861.
20. Jeserich M, Konstantinides S, Pavlik G, Bode C, Geibel A. Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2009;98:753–763.
21. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, Haber E. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:97–104.
22. Ozawa K, Funabashi N, Daimon M, Takaoka H, Takano H, Uehara M, Kobayashi Y. Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *Int J Cardiol*. 2013;169:196–200.
23. Hanneman K, Kadoch M, Guo HH, Jamali M, Quon A, Iagaru A, Herfkens R. Initial experience with simultaneous 18F-FDG PET/MRI in the evaluation of cardiac sarcoidosis and myocarditis. *Clin Nucl Med*. 2017;42:e328–e334.
24. Berg J, Kottwitz J, Baltensperger N, Kissel CK, Lovrinovic M, Mehra T, Scherff F, Schmied C, Templin C, Luscher TF, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in myocarditis reveals persistent disease activity despite normalization of cardiac enzymes and inflammatory parameters at 3-month follow-up. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004262.
25. Bennett MK, Gilotra NA, Harrington C, Rao S, Dunn JM, Freitag TB, Halushka MK, Russell SD. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009. *Circ Heart Fail*. 2013;6:676–684.
26. Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC, Russell SD, Hruban RH, Rodriguez ER, Baughman KL, Hare JM. Transcriptional biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis. *Circulation*. 2011;123:1174–1184.
27. Peretto G, Sala S, Rizzo S, De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, Benedetti G, Palmisano A, Esposito A, Tresoldi M, et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart Rhythm*. 2019;16:793–801.
28. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, Mantovani R, Varrenti M, Pedrotti P, Conca C, et al; on behalf of the Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation*. 2018;138:1088–1099.
29. Sanguineti F, Garot P, Mana M, O'h-Ici D, Hovasse T, Untersee T, Louvard Y, Troussier X, Morice MC, Garot J. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:78.
30. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232–e268.
31. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, Menon S, Mullen GM, Jaski B, Bailey KR, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1535–1539.
32. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342:690–695.
33. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:1526–1538. doi: 10.1056/NEJMra0800028
34. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118:496–514.
35. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res*. 2017;121:803–818.

36. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743–800.
37. Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, Spooner C, Hemann BA, Gibbs BT, Atwood JE, Howard RS, Chang AS, Crusier DL, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One*. 2015;10:e0118283.
38. Casey CG, Iskander JK, Roper MH, Mast EE, Wen XJ, Török TJ, Chapman LE, Swerdlow DL, Morgan J, Heffelfinger JD, et al. Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January–October 2003. *JAMA*. 2005;294:2734–2743.
39. Atluri P, Ullery BW, MacArthur JW, Goldstone AB, Fairman AS, Hiesinger W, Acker MA, Woo YJ. Rapid onset of fulminant myocarditis portends a favourable prognosis and the ability to bridge mechanical circulatory support to recovery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:379–382.
40. Boehmer JP, Starling RC, Cooper LT, Torre-Amione G, Wittstein I, Dec GW, Markham DW, Zucker MJ, Gorcsan J 3rd, McTiernan C, et al; IMAC Investigators. Left ventricular assist device support and myocardial recovery in recent onset cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2012;18:755–761. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.08.001.
41. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E. Surviving Sepsis Campaign : Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (Covid 19). Canadian Cardiovascular Society, 22 March 2020.
42. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020: 1-19.
43. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix AB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis : a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Hear J*. 2013;2636-48.
44. Tschöpe C, Cooper LT, Amione GT, Linthout SV. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res*. 2019; 124: 1568-1583.
45. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;107:2793–2798.
46. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, Groetzbach G, Pauschinger M, Escher F, Arbustini E, et al. Betaferon in Chronic Viral Cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:763–773.
47. Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333:269–275.
48. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E. Surviving Sepsis Campaign : Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (Covid 19). Canadian Cardiovascular Society, 22 March 2020.