

Heart Rate Variability pada Mahasiswa Penyintas COVID-19

Ishak Ramos Theodore¹, Nurfitri Bustamam², Kristina Simanjuntak³, Marlina Dewiastuti⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Indonesia

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Indonesia

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Indonesia

Alamat Korespondensi: nurfitri.bustamam@upnvj.ac.id

Abstrak

COVID-19 meningkatkan risiko penyakit pada sistem kardiovaskular dan sistem saraf otonom. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui *heart rate variability* (HRV), yang merupakan salah satu indikator fungsi sistem saraf otonom dan sistem kardiovaskular, pada mahasiswa penyintas COVID-19 di Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta. Penelitian menggunakan desain *case-control* dan *purposive sampling*. Jumlah sampel 42 mahasiswa dengan kriteria inklusi mahasiswa dengan riwayat COVID-19 atau tanpa riwayat COVID-19 dan berusia 18—22 tahun. Mahasiswa dengan riwayat penyakit kardiovaskular, disautonomia, merokok, minum alkohol, melakukan aktivitas berat, dan memiliki tingkat stres sedang hingga berat dieksklusi dari penelitian. Penelitian menggunakan HRV Analyzer SA-3000P untuk mengukur HRV dan kuesioner. Dari hasil penelitian didapatkan tidak ada perbedaan usia, jenis kelamin, dan skor stres antara kelompok penyintas COVID-19 dan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Terdapat perbedaan RMSSD dan VLF di antara kedua kelompok ($p < 0,05$). Hasil uji Chi-square menunjukkan, terdapat hubungan antara riwayat COVID-19 dan HRV pada domain waktu RMSSD > 40 ($p = 0,029$; OR = 5,2; CI = 1,4—19,8). Kelompok penyintas COVID-19 berisiko 5,2 kali lipat memiliki RMSSD > 40 dibandingkan kelompok kontrol, yang menunjukkan adanya peningkatan aktivitas sistem saraf parasimpatis.

Kata kunci: COVID-19, *heart rate variability*, kardiovaskular, mahasiswa, sistem saraf otonom.

Heart Rate Variability in COVID-19 Survivor Students

Abstract

COVID-19 increases the risk of diseases in the cardiovascular and autonomic nervous systems. This study aims to determine heart rate variability (HRV), an indicator function of these systems, in COVID-19 survivor students at the Faculty of Medicine, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta. The study used a case-control design and purposive sampling. The sample size was 42 students, and the inclusion criteria were students aged 18—22 years with or without a history of COVID-19. Students with a history of cardiovascular disease, dysautonomia, smoking, alcohol consumption, heavy physical activity, and moderate to severe stress levels were excluded from the study. This study used HRV Analyzer SA 3000P and a questionnaire to measure HRV. The study results showed no difference in age, gender, and stress score between the COVID-19 survivor and control groups ($p > 0.05$). The two groups differed in RMSSD and VLF ($p < 0.05$). The Chi-square test showed an association between COVID-19 history and HRV in the RMSSD time domain > 40 ($p = 0.029$; OR = 5.2; CI = 1.4—19.8). The COVID-19 survivor group had a 5.2 times higher risk of having RMSSD > 40 compared to the control group, indicating an increase in parasympathetic nervous system activity.

How to Cite :

Theodore, I. R., Bustamam, N., Simanjuntak, K., Dewiastuti, M. Heart Rate Variability pada Mahasiswa Penyintas COVID-19. J Kdkt Meditek, 2024; 30(3) 164-173. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/Meditek/article/view/3257/version/3307> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdokmeditek.v30i3.3257>

Keywords: COVID-19, heart rate variability, cardiovascular, autonomic nervous system, students.

Pendahuluan

Pandemi COVID-19 meningkatkan berbagai risiko penyakit di dunia. Data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2023 menunjukkan, infeksi virus COVID-19 secara global telah melewati angka 175,5 juta kasus dengan angka kematian mendekati 3,8 juta. Di Indonesia pada tahun 2023 telah terkonfirmasi 6.750.183 kasus COVID-19. Sebanyak 6.582.777 kasus sembuh (97,5%), 161.046 kasus meninggal (2,4%), dan 6.360 kasus aktif (0,1%)¹. SARS CoV-2 yang menjadi penyebab COVID-19 memberikan dampak buruk pada sistem pernapasan, sistem kardiovaskular, sistem saraf otonom, dan sistem organ lainnya². Dampak COVID-19 pada sistem kardiovaskular diketahui dari hasil penelitian yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid penyakit kardiovaskular memiliki tingkat morbiditas dua kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak memiliki komorbid³.

Organ paru dan saluran napas menjadi organ utama yang terdampak COVID-19, diikuti oleh organ pada sistem kardiovaskular. Hal ini dapat terjadi karena reseptor ACE-2 yang menjadi target dari SARS CoV-2 banyak ditemukan pada sistem pernapasan (paru), sistem kardiovaskular (jantung), dan sistem saraf otonom yang menginervasinya⁴. Sistem saraf otonom yang menginervasi sistem kardiovaskular menjadi salah satu sistem yang terkena dampak dari infeksi SARS CoV-2⁵. Virus ini dapat menyebabkan gangguan pada sistem saraf simpatis dan parasimpatis yang berfungsi sebagai regulator sistem kardiovaskular⁶. Umumnya infeksi dapat meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis sebagai respons stres dan inflamasi yang terjadi⁷. Gangguan pada sistem saraf otonom dapat menyebabkan gangguan keseimbangan atau bahkan disfungsi organ vital pada sistem kardiovaskular^{8,9}. Peningkatan aktivitas simpatis akan meningkatkan denyut jantung dan menurunkan *heart rate variability* (HRV), sebaliknya peningkatan aktivitas parasimpatis akan menurunkan denyut jantung dan meningkatkan HRV¹⁰. HRV dapat menjadi variabel yang mampu mendeteksi dini fungsi sistem kardiovaskular maupun sistem saraf otonom yang terdampak oleh COVID-19¹¹.

HRV menjadi salah satu indikator dari fungsi sistem saraf otonom dan sistem kardiovaskular¹². HRV merupakan metrik fisiologis yang diregulasi

oleh sistem saraf otonom yang dapat menggambarkan kondisi medis lainnya dan sudah digunakan selama beberapa dekade terakhir. HRV dapat menjadi indikator fungsi sistem saraf otonom yang berkaitan dengan sistem kardiovaskular¹³. Oleh karena itu, mekanisme pemeriksaan HRV yang non-invasif dapat dilakukan untuk mendeteksi fungsi sistem saraf otonom dan sistem kardiovaskular yang menjadi perhatian penting saat dan setelah pandemi COVID-19¹⁴.

Jika kasus COVID-19 ini dirinci berdasarkan usia, ditemukan kasus COVID-19 tertinggi kedua adalah pada usia 19—30 tahun. Kisaran usia tersebut merupakan usia produktif dan termasuk golongan usia mahasiswa¹⁵. Hal ini dapat terjadi karena banyak aktivitas dan kegiatan di luar rumah yang dilakukan oleh kelompok usia muda dan mengharuskan mereka berinteraksi dengan banyak orang. Masyarakat kelompok usia muda ini juga mayoritas tidak mematuhi protokol kesehatan sehingga risiko terinfeksi menjadi meningkat¹⁶. Satu penelitian menyatakan, banyaknya kelompok usia muda yang juga adalah mahasiswa fakultas kedokteran terinfeksi COVID-19¹⁷. Berdasarkan rasional ini, mahasiswa fakultas kedokteran dipilih sebagai subjek penelitian.

Hasil pemeriksaan HRV pada subjek berusia 30 (24—42) tahun setelah 12—26 minggu terinfeksi COVID-19 dengan gejala ringan atau sedang didapatkan adanya peningkatan aktivitas parasimpatis jika dibandingkan dengan kelompok kontrol¹⁸. Penelitian lainnya pada subjek berusia 22,6 ± 3,4 tahun asimtomatik atau dengan gejala ringan 5—7 minggu pascakonfirmasi positif infeksi SARS-CoV-2 juga menunjukkan perbedaan signifikan dalam parameter HRV. Aktivitas sistem saraf parasimpatis didapatkan yang lebih tinggi pada subjek pasca-COVID dengan gejala ringan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak terinfeksi COVID-19. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok populasi yang relatif muda, infeksi virus SARS-CoV-2 dapat memengaruhi sistem saraf otonom dan sistem kardiovaskular setelah beberapa minggu pasca-infeksi COVID-19¹⁹. Penelitian yang memeriksa efek jangka waktu yang panjang setelah infeksi COVID-19 khususnya pada subjek usia muda masih sedikit.

Penyakit sistem kardiovaskular menjadi komorbid utama yang harus diwaspadai pada pasien COVID-19. Banyak remaja kelompok usia muda, termasuk mahasiswa kedokteran, terinfeksi COVID-19. Oleh karena itu, penelitian ini

dilakukan untuk mengetahui gambaran HRV mahasiswa penyintas COVID-19 di Fakultas Kedokteran UPN “Veteran” Jakarta (FKUPNVJ). Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran HRV pada mahasiswa penyintas COVID-19 di FKUPNVJ. Manfaat penelitian ini adalah meningkatkan pengetahuan tentang gambaran HRV pada penyintas COVID-19 dan dapat menjadi sumber informasi tentang akibat jangka panjang dari penyakit COVID-19 terhadap fungsi kardiovaskular dan sistem saraf otonom, menambah pemahaman dan informasi kepada masyarakat tentang hubungan riwayat penyakit COVID-19 dengan perubahan pada HRV yang dapat menjadi risiko penyakit kardiovaskular dan disfungsi otonom sehingga dapat dilakukan upaya untuk mencegah penyakit kardiovaskular dan disfungsi otonom.

Metodologi

Penelitian dilakukan di Medical Education and Research Center Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta pada Desember 2023. Populasi penelitian ini adalah mahasiswa FKUPNVJ. Penelitian ini menggunakan desain *case-control*. Pengambilan sampel penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling* untuk mendapatkan subjek pada kelompok penyintas COVID-19 dan *simple random sampling* untuk mendapatkan subjek pada kelompok kontrol.

Usia, jenis kelamin, tingkat stres, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol diketahui memengaruhi hasil HRV. Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol menurunkan HRV. Merokok menurunkan HRV karena menurunkan regulasi vagal pada jantung, sedangkan alkohol menurunkan HRV dengan menstimulasi aktivitas simpatis dan menghambat aktivitas parasimpatis¹⁷. Berdasarkan rasional tersebut, kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah: 1) mahasiswa berusia 18—22 tahun; 2) mempunyai riwayat COVID-19 atau tidak mempunyai riwayat COVID-19; 3) tidak ada riwayat gangguan kardiovaskular; dan 4) tidak ada riwayat disotonomia, dan 5) bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi penelitian adalah 1) merokok; 2) mengonsumsi alkohol; 3) tingkat stres sedang atau berat, 4) mengonsumsi obat-obatan kardiovaskular, dan 5) melakukan aktivitas berat sebelum penelitian.

Besar sampel dihitung menggunakan rumus uji hipotesis beda dua proporsi dengan $\alpha = 5\%$, $\beta = 90\%$, $P_1 = 0,5^{20}$ dan $P_2 = 0,046^{21}$. Hasil perhitungan

didapatkan minimal besar sampel untuk setiap kelompok adalah 19 orang. Selanjutnya hasil perhitungan ditambah 10% untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out* sehingga didapatkan besar sampel 21 orang/kelompok.

Pada penelitian ini, data karakteristik subjek dikumpulkan menggunakan kuesioner. Kuesioner terdiri dari pertanyaan terkait identitas, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, kebiasaan, dan kuesioner Perceived Stress Scale (PSS)-10 untuk mengukur tingkat stres. Pada penelitian data riwayat terjangkit COVID-19 disertai bukti hasil pemeriksaan *swab test* antingen atau PCR.

HRV diukur menggunakan alat HRV Analyzer SA-3000P. Hasil HRV yang direkam selama tiga menit dianalisis dengan metode domain waktu dan domain frekuensi sehingga memberikan gambaran fungsi sistem saraf otonom. Prosedur pemeriksaan diawali dengan penyiapan ruang tertutup yang tidak menimbulkan rasa cemas/takut, tempat yang tenang dan tidak bising, suhu udara yang nyaman (suhu kamar), penyinaran yang cukup dan bebas dari gangguan sekitar. Subjek penelitian dipastikan tidak melakukan aktivitas fisik yang berlebihan 2 jam sebelum pemeriksaan, minimal 3 jam sebelumnya tidak mengonsumsi makanan atau minuman yang mengandung kafein, tidak bergerak dan berbicara selama pemeriksaan, istirahat sekurang-kurangnya 10—15 menit sebelum pemeriksaan, tidak memakai kuku palsu dan aksesoris lainnya, tidak mengonsumsi obat-obatan 2 jam sebelum pemeriksaan, subjek dibuat nyaman mungkin, dapat berbaring atau duduk, sensor HRV dijepitkan di jari telunjuk tangan kiri subjek, posisi jari telunjuk kiri sejajar dengan tinggi jantung, pada saat pemeriksaan subjek diminta bernapas seperti biasa. Pemeriksaan dilakukan selama 3 menit.

Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan gambaran karakteristik subjek dan data HRV. Distribusi sebaran data numerik dinilai menggunakan uji Shapiro-Wilk. Data HRV antarkelompok penyintas COVID-19 dan kontrol dengan sebaran normal ($mean \pm SD$) dibandingkan menggunakan uji t tidak berpasangan, sedangkan data dengan sebaran tidak normal dibandingkan menggunakan uji Mann-Whitney. Data dalam bentuk kategorik dibandingkan menggunakan uji Chi-square disertai data *odds ratio* (OR) dan 95% *confidence interval* (CI). Hasil uji statistik dinyatakan signifikan jika didapatkan nilai $p < 0,05$. Penelitian ini telah dinyatakan lolos etik oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta dengan nomor 467//XII/2023/KEP.

Hasil

Sebanyak 142 mahasiswa mengisi kuesioner dan didapatkan 27 orang yang tidak sesuai dengan kriteria penelitian dengan rincian 3 orang dengan riwayat penyakit kardiovaskuler, 3 orang mempunyai kebiasaan mengonsumsi alkohol, 5 orang merokok, dan 16 orang tidak bersedia mengikuti prosedur penelitian. Pada penelitian didapatkan 115 mahasiswa yang sesuai dengan kriteria yang terdiri dari 34 orang penyintas COVID-19 dan 81 orang tanpa riwayat infeksi COVID-19. Berdasarkan perhitungan besar sampel

diambil 21 mahasiswa penyintas COVID-19 dan 21 mahasiswa tanpa riwayat COVID-19 sebagai kontrol.

Pada Tabel 1 dapat dilihat karakteristik subjek penelitian. Rata-rata subjek berusia 19 tahun, terdiri dari 15 (35,71%) laki-laki dan 27 (64,29%) perempuan. Pada penelitian ini mahasiswa yang menjadi subjek adalah yang memiliki tingkat stres ringan, yaitu memiliki skor PSS-10 kurang dari 13. Tidak ada perbedaan usia, skor stres, dan jenis kelamin antara kelompok penyintas COVID-19 dan kelompok kontrol ($p > 0,05$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Penyintas COVID-19	Kontrol	Nilai <i>p</i>
Usia median (min—maks)	19 (19—21)	19 (18—23)	0,925 ^a
Jenis Kelamin <i>n</i> (%)			
Laki-laki	10 (40,7%)	5 (33,3%)	0,198 ^b
Perempuan	11 (66,7%)	16 (59,3%)	
Skor Stres median (min—maks)	4 (0—8)	4 (2—6)	0,684 ^a

^aUji Mann-Whitney, ^bUji Chi-square

Pada penelitian ini didapatkan 12 dari 21 subjek (57,1%) didiagnosis COVID-19 melalui pemeriksaan *swab test* antingen dan semua subjek mengalami gejala yang bersifat ringan. Sebagian

besar (66,7%) subjek terinfeksi COVID-19 sebanyak satu kali dengan median waktu terakhir terkonfirmasi adalah 17 bulan yang lalu (Tabel 2).

Tabel 2. Gambaran Riwayat COVID-19 Subjek Penelitian

Riwayat COVID-19	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Diagnostik		
RT-PCR	9	42,9
<i>Swab</i>	12	57,1
Derajat Keparahan		
Ringan	21	100
Frekuensi Terinfeksi		
Satu Kali	14	66,7
Dua Kali	7	3,3
	Median (Min - Maks)	
Waktu Terakhir Terinfeksi COVID-19 (Bulan)	17 (12 - 29)	

Analisis bivariat dalam penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara riwayat COVID-19 dan HRV pada mahasiswa FKUPNVJ dengan cara membandingkan hasil HRV antara kelompok kontrol dan kelompok yang memiliki riwayat terinfeksi COVID-19. Pengukuran HRV yang dianalisis dalam penelitian ini adalah *heart rate* (HR), *standard deviation of normal-to-normal intervals* (SDNN), *root mean square of successive*

differences (RMSSD), *very low frequency* (VLF), *low frequency* (LF), *high frequency* (HF), *total power* (TP), rasio LF/HF, RMSSD>40, dan SDNN>60. Hasil analisis menunjukkan tidak ada perbedaan HR, SDNN, LF, HF, TP, rasio LF/HF, dan TP antara kelompok penyintas COVID-19 dan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Namun, didapatkan perbedaan rata-rata RMSSD ($p = 0,011$) dan VLF ($p = 0,048$) yang signifikan antara kedua kelompok tersebut (Tabel 3).

Tabel 3. Perbandingan HRV antara Kelompok Penyintas COVID-19 dan Kelompok Kontrol

<i>Heart Rate Variability</i>	Penyintas COVID-19	Kontrol	p-value
HR	76 (44—86)	77,8 ± 8,9	0,204 ^a
SDNN	50,8 (30,8—122)	55,5 ± 19,98	0,772 ^a
RMSSD	55,99 ± 22,21	40,54 ± 14,26	0,011 ^{b*}
VLF (ms ²)	569,57 (62,07—6.969,43)	322,97 (47,20—1.484,75)	0,048 ^{a*}
LF (ms ²)	499,77 (148,73—11.083,19)	477,52 (36,18—2.787,83)	0,521 ^a
HF (ms ²)	697,73 (302,52—2.824,99)	727,18 (144,96—3.065,80)	0,950 ^a
TP (ms ²)	1.928,37 (743,88—19.342,59)	2.176,62 (666,84—5.347,34)	0,346 ^a
Rasio LF/HF	0,71 (0,24—8,59)	0,71 (0,15—2,65)	0,669 ^a
RMSSD > 40	16 (76,2)	8 (38,1)	0,029 ^{c*}
SDNN > 60	17 (80,95)	13 (61,9)	0,306 ^c

SDNN = standard deviation normal to normal; RMSSD = root mean square of the successive differences; VLF = very low frequency; LF = low frequency; HF = high frequency; LF/HF = low frequency/high frequency; TP = total power. ^aUji Mann-Whitney, ^bUji t tidak berpasangan, ^cUji Chi-square, *signifikan jika $p \leq 0,05$

Hasil uji Chi-square menunjukkan, terdapat perbedaan RMSSD > 40 antara kelompok penyintas COVID-19 dan kontrol. Kelompok

penyintas COVID-19 berisiko 5,2 kali lipat memiliki RMSSD > 40 dibandingkan kelompok kontrol (Tabel 4).

Tabel 4. Hubungan antara Riwayat COVID-19 dan RMSSD

HRV	Kelompok Penelitian				Total	Nilai P	Odds Ratio	95% CI
	Penyintas COVID-19		Kontrol					
	N	%	N	%				
RMSSD > 40	16	66,7	8	33,3	24	100		
RMSSD ≤ 40	5	27,8	13	72,8	18	100	0,029	5,2 (1,4—19,8)

Pembahasan

Didapatkan median usia subjek penelitian pada kelompok penyintas COVID-19 dan kelompok kontrol adalah 19 tahun. Analisis data HRV 695 subjek sehat berusia 20—60 tahun yang dikelompokkan menjadi usia 20—30, 30—40, 40—50, dan 50—60 tahun didapatkan perbedaan nilai SDNN, RMSSD, LF, HF, dan rasio LF/HF. Selain rasio LF/HF, nilai HRV tersebut menurun sejalan dengan bertambahnya usia. Nilai rasio LF/HF didapatkan meningkat hingga usia 40—50 tahun, kemudian menurun²². Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan usia antarkelompok pada penelitian ini ($p = 0,925$) (Tabel 1). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa usia tidak memengaruhi hasil HRV yang didapatkan dalam penelitian.

Berdasarkan jenis kelamin, mayoritas subjek pada kedua kelompok penelitian adalah perempuan. Hal ini disebabkan oleh jumlah mahasiswa perempuan di FKUPNVJ tahun 2023 lebih banyak dibandingkan laki-laki. Data mahasiswa Indonesia secara keseluruhan pada tahun 2020, baik mahasiswa baru maupun lulusan,

didapatkan angka mahasiswa perempuan sebesar 56,10%, sedangkan mahasiswa laki-laki sebesar 43,90% (23). Hasil penelitian metaanalisis didapatkan perbedaan HRV antara perempuan dan laki-laki. Dibandingkan laki-laki, pada perempuan didapatkan SDNN, TF, dan LF yang lebih rendah, HF yang lebih tinggi, dan rasio LF/HF yang lebih rendah. Perbedaan HRV ini disebabkan kontrol otonom dominan oleh sistem saraf parasimpatis pada perempuan, sebaliknya pada laki-laki kontrol otonom dominan oleh sistem saraf simpatis²⁴. Hasil uji Chi-square menunjukkan tidak terdapat perbedaan jenis kelamin antarkelompok penelitian ($p = 0,198$) (Tabel 1). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin tidak memengaruhi hasil HRV pada penelitian ini.

Tingkat stres merupakan faktor yang memengaruhi HRV. Stres akan merangsang sistem saraf simpatis untuk mengaktivasi respons *fight or flight*²⁵. Pada respons ini otak akan mengeluarkan neurotransmitter noradrenalin dan kelenjar adrenal akan mengeluarkan hormon adrenalin ke dalam peredaran darah⁷. Peningkatan aktivitas simpatis ini selanjutnya akan menyebabkan peningkatan detak jantung dan peningkatan ini akan

menyebabkan penurunan HRV²⁶. Penelitian lain menunjukkan HRV sensitif terhadap perubahan aktivitas sistem saraf otonom yang dikaitkan dengan stres. Perubahan HRV yang paling sering didapatkan pada subjek stres adalah peningkatan HF dan penurunan LF yang menunjukkan rendahnya aktivitas parasimpatis²⁷. Salah satu kriteria eksklusi subjek penelitian ini adalah subjek dengan tingkat stres sedang atau berat. Hasil uji statistik didapatkan tidak ada perbedaan skor stres antara kelompok kasus dan kontrol ($p = 0,339$) (Tabel 1). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa faktor stres tidak memengaruhi hasil HRV dalam penelitian ini.

Diagnosis COVID-19 didapatkan dari hasil uji *swab* (RT-Antigen) pada 12 (57,1%) subjek dan RT-PCR pada 9 (42,9%) subjek. Hal ini disebabkan uji *swab* (RT-Antigen) lebih sering digunakan untuk skrining awal dengan keunggulannya, yaitu lebih mudah dan efektif dilakukan, serta hasil yang lebih cepat didapat dibandingkan dengan RT-PCR(1). Sebagian besar subjek penelitian mengalami COVID-19 hanya sekali dalam kurun waktu 17 bulan terakhir. Gejala yang dirasakan oleh subjek saat terinfeksi COVID-19 adalah demam, batuk, pilek, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, kehilangan kemampuan pengecap, sakit kepala, dan hilangnya kemampuan penciuman. Berdasarkan tingkat keparahan COVID-19, seluruh subjek penelitian memiliki tingkat keparahan derajat ringan.²⁰ Infeksi COVID-19 menyebabkan badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan mediator inflamasi CRP dan IL-6 yang banyaknya sejalan dengan tingkat keparahan²⁵. Selanjutnya sistem saraf otonom akan merespons untuk mengatasi inflamasi tersebut melalui jaras kolinergik sehingga terjadi peningkatan HRV²⁸.

Hasil penelitian didapatkan VLF yang lebih tinggi pada kelompok penyintas COVID-19 dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 3). Hasil serupa didapatkan pada penelitian yang membandingkan HRV pada subjek pasca-infeksi SARS-CoV-2 dengan kelompok kontrol^{19,29}. VLF terbukti sangat terkait dengan kematian aritmik dan merupakan penanda peradangan¹³. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 di masa lalu dapat mengubah fungsi jantung dan menyebabkan respons peradangan yang berkepanjangan³⁰. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa VLF dimodulasi oleh aktivitas parasimpatis karena pemblokiran parasimpatis menghilangkan kekuatan VLF sementara pemblokiran simpatis tidak berpengaruh¹³. Pengukuran VLF yang

merupakan domain frekuensi HRV memiliki kekurangan dari akurasi jika pengukuran dilakukan dalam jangka pendek. Pada penelitian ini pengukuran HRV dilakukan kurang dari 5 menit. Pengukuran VLF akan lebih akurat jika dilakukan dalam jangka panjang (selama 24 jam)³¹.

Pada penelitian didapatkan juga kelompok penyintas COVID-19 memiliki RMSSD yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. RMSSD menggambarkan variasi denyut jantung dan merupakan ukuran utama dalam domain waktu dari HRV yang digunakan untuk memperkirakan perubahan yang dimediasi oleh vagus¹³. RMSSD, sebagai pengukuran domain waktu dari HRV, diakui sebagai yang paling akurat dan paling sering digunakan dalam menggambarkan aktivitas sistem saraf parasimpatis²⁵. Pengukuran domain waktu HRV menghasilkan data yang lebih akurat dibandingkan pengukuran domain frekuensi jika dilakukan dalam waktu yang sangat singkat (kurang dari 5 menit)³¹ seperti yang dilakukan dalam penelitian ini. Peningkatan RMSSD pada kelompok penyintas COVID-19 menandakan bahwa terdapat peningkatan aktivitas sistem saraf parasimpatis⁸. Berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya, HRV diukur pada pasien yang baru saja terinfeksi COVID-19. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil HRV yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol³¹. Hal tersebut dapat disebabkan pada saat fase terinfeksi, tubuh meresponsnya dengan reaksi inflamasi (dan bahkan tidak jarang hingga terjadi badai sitokin karena terjadi inflamasi sistemik) yang menyebabkan meningkatnya aktivitas sistem saraf simpatis³². Aktivitas sistem saraf simpatis menyebabkan meningkatnya denyut jantung dan bersamaan dengan ini, maka HRV pun akan menurun¹⁸. Fenomena inilah yang menyebabkan seseorang yang terinfeksi COVID-19 dengan komorbid penyakit sistem kardiovaskular memiliki morbiditas dua kali lebih tinggi dibandingkan yang tidak memiliki komorbid³. COVID-19 dapat mengganggu sistem kardiovaskular secara langsung melalui toksisitas virus atau secara tidak langsung, antara lain melalui hipoksemia, ketidakseimbangan antara kebutuhan metabolik yang tinggi dan kemampuan jantung yang rendah, stimulasi sistem saraf simpatis, trombogenesis, inflamasi sistemik, dan disregulasi sistem kekebalan dan renin-angiotensin²⁰. SARS-CoV-2 yang menyebabkan COVID-19 menargetkan berbagai jaringan, antara lain paru, miokardium, hipotalamus, kelenjar pituitari, dan kelenjar adrenal. Virus ini memasuki sel target dengan berikatan dengan reseptor *angiotensin converting*

enzyme 2 (ACE2). Angiotensin-II meningkatkan tonus otonom simpatis dalam sistem saraf pusat melalui interaksi dengan reseptor angiotensin 1 (AT1)⁸.

Agresi SARS-CoV-2 terhadap miokardium dapat menyebabkan miokarditis. Patofisiologi terkait kerusakan miokard ini belum sepenuhnya dijelaskan, tetapi studi menyoroti bahwa patogenesis diduga melalui replikasi dan penyebaran virus dalam kardiomyosit. Badai sitokin yang terjadi secara sistemik juga dapat menyebabkan kerusakan miokard. Inflamasi miokard dapat menyebabkan penurunan tiba-tiba dalam kekuatan kontraktile jantung, menghasilkan defisit inotropik, peningkatan tekanan pengisian, dan gagal jantung akut. Hal ini menyebabkan pasien COVID-19 yang mengalami miokarditis memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi².

Disfungsi otonomik telah diamati setelah infeksi COVID-19, termasuk palpitasi, kelelahan, intoleransi ortostatik, pusing, hiperhidrosis, takikardia ortostatik postural, dan sinkop²⁰. Neurotropisme SARS-CoV-2 baru-baru ini terbukti dengan adanya partikel virus dalam jaringan otak dan cairan serebrospinal pasien COVID-19. Sistem *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) dipengaruhi oleh SARS-CoV-2 dan dapat menyebabkan disotonomi²¹.

Inflamasi sistemik yang terjadi selama infeksi COVID-19 dapat menyebabkan hipersitokinemia. Kondisi ini dapat memengaruhi keseimbangan sistem saraf simpatis dan parasimpatis⁹. Badai sitokin yang terjadi ini memicu rangsang saraf simpatis melalui interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) yang merangsang produksi dan pelepasan norepinefrin sebagai neurotransmitter dari sistem saraf simpatis³³.

Penelitian lain membandingkan HRV pasien dalam masa 3—12 minggu pemulihan pasca-COVID-19 dengan kelompok kontrol. Populasi kelompok berusia $50,6 \pm 12,1$ tahun pada kelompok kasus dan $51,8 \pm 4,2$ pada kelompok kontrol. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil HRV yang lebih rendah pada kelompok penyintas COVID-19 dibandingkan dengan kelompok kontrol, baik pada pengukuran RMSSD maupun SDNN²⁶. Pengukuran HRV pada penelitian tersebut dilakukan hanya beberapa minggu setelah pulih dari COVID-19 sehingga masih didapatkan HRV yang lebih rendah pada kelompok kasus akibat dari badai sitokin yang terjadi selama infeksi COVID-19³¹. Penurunan HRV pada pasien COVID-19 juga ditemukan pada laporan kasus Chengfen Yin. Pasien yang terinfeksi COVID-19 dilaporkan mengalami penurunan HRV pada

pengukuran SDNN. Penurunan HRV pada pasien COVID-19 ini terjadi akibat peningkatan *heart rate* yang menjadi respons tubuh ketika terjadi demam¹⁴. Penelitian oleh Mooren F dengan pengukuran HRV selama 24 jam didapatkan hasil yang berbeda, yaitu RMSSD yang lebih tinggi pada kelompok pasca-infeksi COVID-19 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rata-rata HRV pada kelompok pasca-infeksi COVID-19 adalah $42,2 \text{ ms}$ (lebih dari 40 ms). Hal ini menandakan terjadi peningkatan aktivitas parasimpatis pada kelompok pasca-infeksi COVID-19³⁴. Pada penelitian Menezes Jr juga didapatkan peningkatan aktivitas parasimpatis pada kelompok dengan riwayat COVID-19 yang dianalisis berdasarkan pengukuran HRV domain waktu dan domain frekuensi³³.

Pada penelitian ini HRV diukur pada penyintas COVID-19 yang kurang lebih terinfeksi 17 bulan yang lalu. Meskipun subjek sudah melewati masa pemulihan, tetap saja didapatkan temuan pengukuran HRV yang berbeda dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Kaliyaperumal, yaitu didapatkan peningkatan RMSSD > 40 yang menandakan adanya peningkatan aktivitas sistem saraf parasimpatis²⁰. Hasil penelitian oleh Asarcikli pada kelompok dengan riwayat COVID-19 juga didapatkan peningkatan RMSSD > 40 ²¹. Hal ini dikaitkan dengan proses pemulihan dari infeksi COVID-19. Peningkatan aktivitas sistem saraf parasimpatis ini merupakan kompensasi tubuh terhadap peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang terjadi saat baru terinfeksi COVID-19. Peningkatan aktivitas parasimpatis ini bertujuan sebagai kompensasi aktivasi simpatis oleh pelepasan sitokin inflamasi yang terjadi saat awal terinfeksi COVID-19, bahkan setelah infeksi tersebut berlalu dalam waktu yang lama²¹. Meskipun peningkatan aktivitas parasimpatis ini bertujuan untuk mengurangi efek inflamasi sistemik yang terjadi saat awal bahkan setelah terinfeksi COVID-19, peningkatan aktivitas parasimpatis yang dilihat dari tingginya nilai RMSSD tetap harus diperhatikan untuk kemungkinan lainnya, seperti tanda-tanda ke arah ketidakseimbangan sistem saraf otonom. Hal tersebut diperkuat berdasarkan data penelitian ini yang menunjukkan bahwa penyintas COVID-19 memiliki risiko 5,2 kali lebih besar memiliki RMSSD > 40 dibandingkan dengan seseorang yang tidak pernah menderita COVID-19. Jika kondisi ini terus berlanjut dalam waktu yang lama, bukan tidak mungkin ketidakseimbangan otonom

yang disebabkan oleh tingginya aktivitas parasimpatis dapat terjadi dan menimbulkan gejala disotonomia. Peningkatan aktivitas parasimpatis ini dapat menyebabkan penurunan denyut jantung yang akan berpengaruh pada irama jantung dan lebih parah lagi dapat menyebabkan aritmia²¹. Pengaruh pada denyut jantung tersebut dapat berpengaruh pada tekanan darah yang selanjutnya dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan menimbulkan gejala atau keluhan hipotensi bahkan hingga syok.

Meskipun penelitian telah dilakukan sesuai prosedur penelitian, terdapat beberapa keterbatasan, yaitu 1) tidak dilakukan pemeriksaan antibodi untuk memastikan bahwa subjek pada kelompok kontrol belum pernah terinfeksi COVID-19 dan 2) subjek penelitian terbatas hanya pada orang yang pernah terinfeksi COVID-19 dengan gejala ringan sehingga tidak diketahui pengaruh derajat keparahan COVID-19 terhadap HRV.

Simpulan

Terdapat perbedaan HRV yang signifikan antara kelompok penyintas COVID-19 dan kelompok kontrol pada domain RMSSD, RMSSD > 40, dan VLF. Subjek penyintas COVID-19 mempunyai risiko 5,2 kali lipat memiliki RMSSD > 40 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Mahasiswa kedokteran penyintas COVID-19 disarankan untuk menjaga sistem kardiovaskular dan saraf otonomnya dengan menerapkan pola hidup sehat dan mengontrol emosi serta tingkat stresnya. Pemeriksaan kesehatan secara rutin juga diperlukan untuk menghindari risiko penyakit kardiovaskular dan menghindari terjadinya ketidakseimbangan otonom.

Pada penelitian selanjutnya diharapkan fokus pada pengumpulan data melalui studi longitudinal dengan melibatkan pengukuran HRV, tingkat stres, dan variabel lainnya pada interval waktu yang berbeda setelah pemulihan dari COVID-19. Hal ini dapat memberikan wawasan lebih mendalam tentang perubahan jangka panjang dalam kesehatan fisiologis dan psikologis pasien pasca-infeksi COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Kemenkes. Infeksi Emerging [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 19]. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>.

- 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* [Internet]. 2021; 35(1): 4—11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>.
- Hasanah DY, Nauli SE, Prima Putri VK, Arifianto H, Suryana NM, Suryani LD, *et al*. Gangguan Kardiovaskular pada Infeksi COVID-19. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2020; 41(2): 59—68. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1573403x16999201231203854>.
- Azer SA. COVID-19: Pathophysiology, Diagnosis, Complications and Investigational Therapeutics. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020; 37(M): 100738. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>.
- Sherwood L. *Human Physiology From Cells to Systems*. 9th ed. Australia: Cengage Learning; 2016.
- Wekenborg MK, Schwerdtfeger A, Aust F, Verkuil B. High-Frequency Variability in Heart Rate is Related to COVID-19-Associated Worries Six Years Later. *Biol Psychol*. 2022; 173(July). Available from: <https://doi.org/10.2174/1573403x16999201231203854>.
- Feather A, Randall D, Waterhouse M. *Kumar & Clark's Clinical Medicine*. 10th ed. Elsevier; 2021.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the Cardiovascular System. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(5): 259—60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- Ropper A, Samuels M, Klein J, Prasad S. *Adam's & Victor's Principles of Neurology*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
- Hall J, Hall M. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Canada: Elsevier; 2021.
- Moshawrab M, Adda M, Bouzouane A, Ibrahim H, Raad A. Cardiovascular Events Prediction using Artificial Intelligence Models and Heart Rate Variability. *Procedia Comput Sci*. 2022; 203(2019): 231—8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2022.07.030>.
- Hasty F, García G, Dávila CH, Wittels SH, Hendricks S, Chong S. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients. *Mil Med*. 2021; 186 (1–2): E34—8.

- Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2022.07.0301>
 0.1093/milmed/usaa405.
13. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5(September): 1–17. Available from:
<http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
 14. Yin C, Li J, Wang Z, Zhi Y, Xu L. Decreased Heart Rate Variability in COVID-19. *Intensive Care Research [Internet]*. 2022; 3(1): 87–91. Available from:
<https://doi.org/10.1007/s44231-022-00024-1>.
 15. Elviani R, Anwar C, Januar Sitorus R. Gambaran Usia pada Kejadian Covid-19. *Jambi Medical Journal*. 2021; 9(1): 204–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.22437/jmj.v9i1.11263>.
 16. Bani Hani A, Alaridah N, Abu Abeeleh M, Shatarat A, Rayyan R, Kamal A, *et al*. Medical Students and Risk of COVID-19 Infection: A descriptive cross-sectional study from the University of Jordan. *Annals of Medicine and Surgery [Internet]*. 2021;70(July):102775. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102775>.
 17. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021; 17(5): 1–10. Available from:
<http://dx.doi.org/10.2174/1573403x16999201231203854>.
 18. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Functions in Post-COVID Period. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022;63(3):715–21. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s10840-022-01138-8>.
 19. Soliński M, Pawlak A, Petelczyc M, Buchner T, Aftyka J, Gil R, *et al*. Heart Rate Variability Comparison Between Young Males After 4–6 Weeks from the End of SARS-CoV-2 Infection and Controls. *Sci Rep [Internet]*. 2022; 12(1): 6–13. Available from:
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-12844-8>.
 20. Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. PDDikti-Pangkalan Data Pendidikan Tinggi [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 10]. Available from:
<https://pddikti.kemdikbud.go.id/asset/data/publikasi/Statistik Pendidikan Tinggi 2020.pdf>.
 21. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart Rate Variability in Psychology: A review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors*. 2021;21(12):1–20. Available from:
<http://dx.doi.org/10.3390/s21123998>.
 22. Sammito S, Böckelmann I. Reference Values for Time-and Frequency-Domain Heart Rate Variability Measures. *Heart Rhythm [Internet]*. 2016; 13(6) :1309–16. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.006>.
 23. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K MS, Setiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam Jilid I*. 2014: 1–4293 p.
 24. Koenig J, Thayer JF. Sex Differences in Healthy Human Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Neurosci Biobehav Rev [Internet]*. 2016; 64(2016): 288–310. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.007>.
 25. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of Cardiac Autonomic Function in COVID-19 Using Heart Rate Variability: A Hospital Based Preliminary Observational Study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(3):247–53. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378>.
 26. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK, *et al*. Heart Rate Variability as a Marker of Cardiovascular Dysautonomia in Post-COVID-19 Syndrome Using Artificial Intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2022;22(2):70–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ipej.2022.01.004>.
 27. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018; 15(3): 235–45. Available from:
<http://dx.doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>.
 28. Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Galluccio F, Altinpulluk EY, Ergonenc T, El Sayed Allam A, *et al*. Is the Heart Rate Variability Monitoring Using the Analgesia Nociception Index a Predictor of Illness Severity and Mortality in Critically Ill Patients with COVID-19? A Pilot Study. *PLoS One*. 2021;16(3 March):1–15. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249128>.
 29. Chan J, Senior H, Homitz J, Cashin N, Guers JJ. Individuals with a Previous Symptomatic

- COVID-19 Infection Have Altered Heart Rate and Blood Pressure Variability During Acute Exercise. *Front Physiol.* 2023; 14(February): 1—7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1052369>.
30. Mermutluoğlu Ç, Dursun R, Aktar F, Dayan S, Çelen MK, Kadiroğlu AK, et al. Evaluation of Inflammatory and Hematological Parameters in Patients Diagnosed with COVID-19. *J Infect Dev Ctries.* 2022; 16 (10): 1564—9. Available from: <https://doi.org/10.3855/jidc.14341>.
 31. da Silva ALG, Vieira L dos P, Dias LS, Prestes CV, Back GD, Goulart C da L, *et al.* Impact of Long COVID on the Heart Rate Variability at Rest and During Deep Breathing Maneuver. *Sci Rep [Internet].* 2023; 13(1): 1—7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50276-0>.
 32. Barret K, Barman S, Brook H, Yuan J. *Ganong's Review of Medical Physiology.* New York. New York: McGraw-Hill Education; 2019. <https://doi.org/10.7748/ns.24.20.30.s35>.
 33. Menezes Junior A da S, Schröder AA, Botelho SM, Resende AL. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2023;12(1). Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm12010100>.
 34. Mooren FC, Böckelmann I, Waranski M, Kotewitsch M, Teschler M, Schäfer H, *et al.* Autonomic Dysregulation in Long-term Patients Suffering from Post-COVID-19 Syndrome Assessed by Heart Rate Variability. *Sci Rep [Internet].* 2023;13(1):1—12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42615-y>.