

HASIL PENELITIAN

**PARAMETER KLINIS DAN KADAR INTERLEUKIN 6 UNTUK
MEMPREDIKSI LUARAN CORONA VIRUS 19 PADA ANAK**

**CLINICAL PARAMETERS AND INTERLEUKIN 6 LEVELS TO
PREDICT OUTCOME OF CORONA VIRUS 19 IN CHILDREN**



**TRY KARTIKA EKA PUTRI
C 105 171 001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PARAMETER KLINIS DAN KADAR INTERLEUKIN 6 UNTUK
MEMPREDIKSI LUARAN CORONA VIRUS 19 PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh:

TRY KARTIKA EKA PUTRI

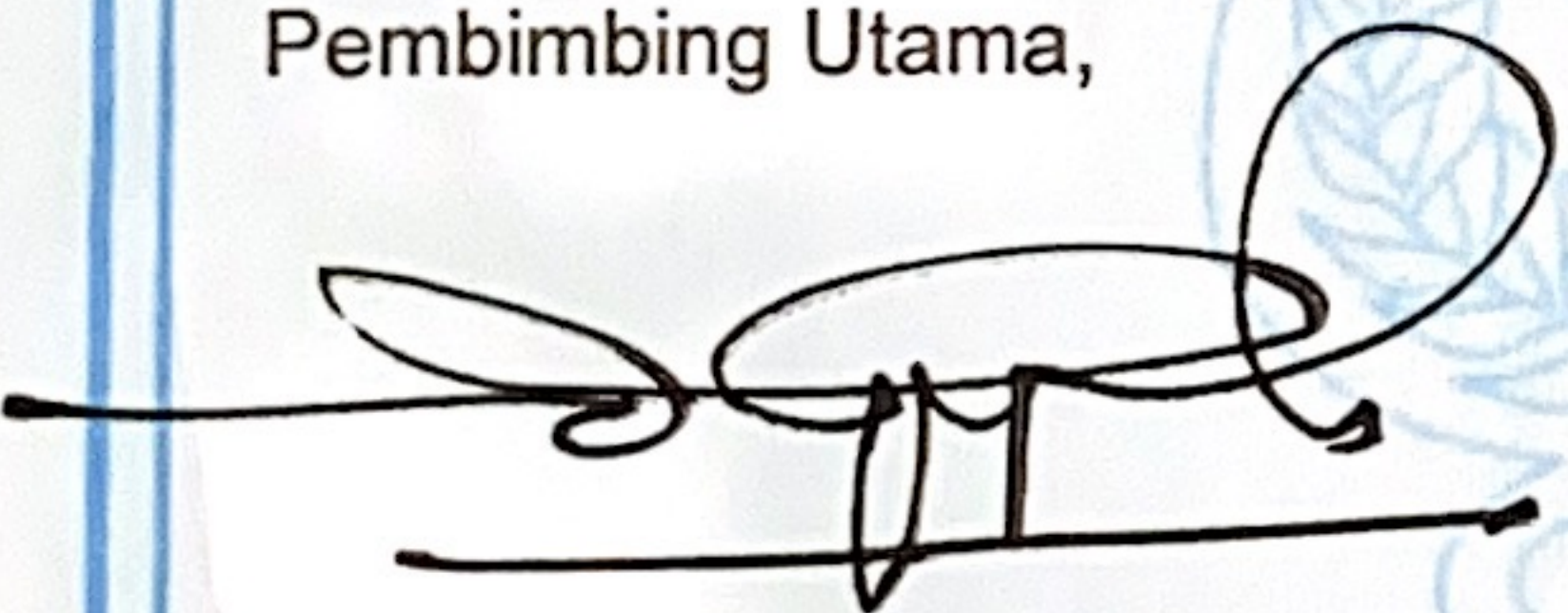
NIM: C 105 171 001

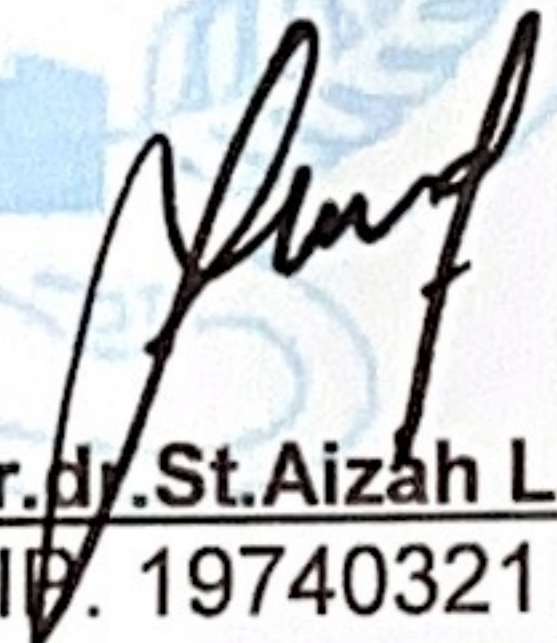
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 14 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

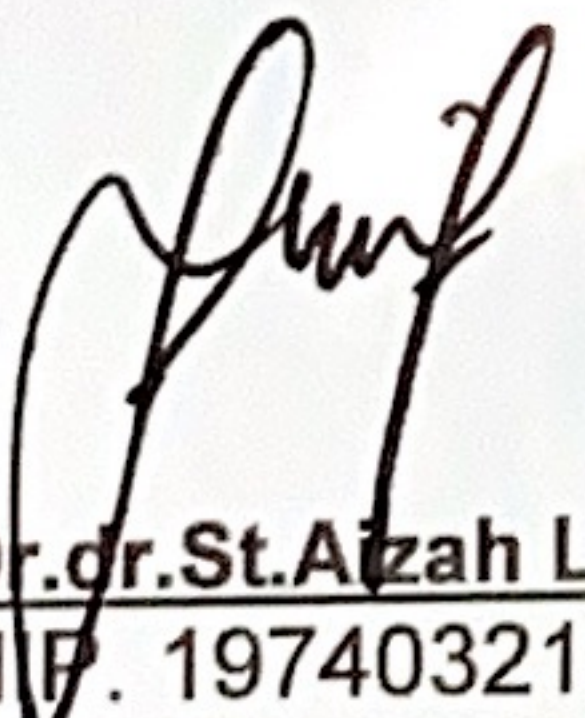
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

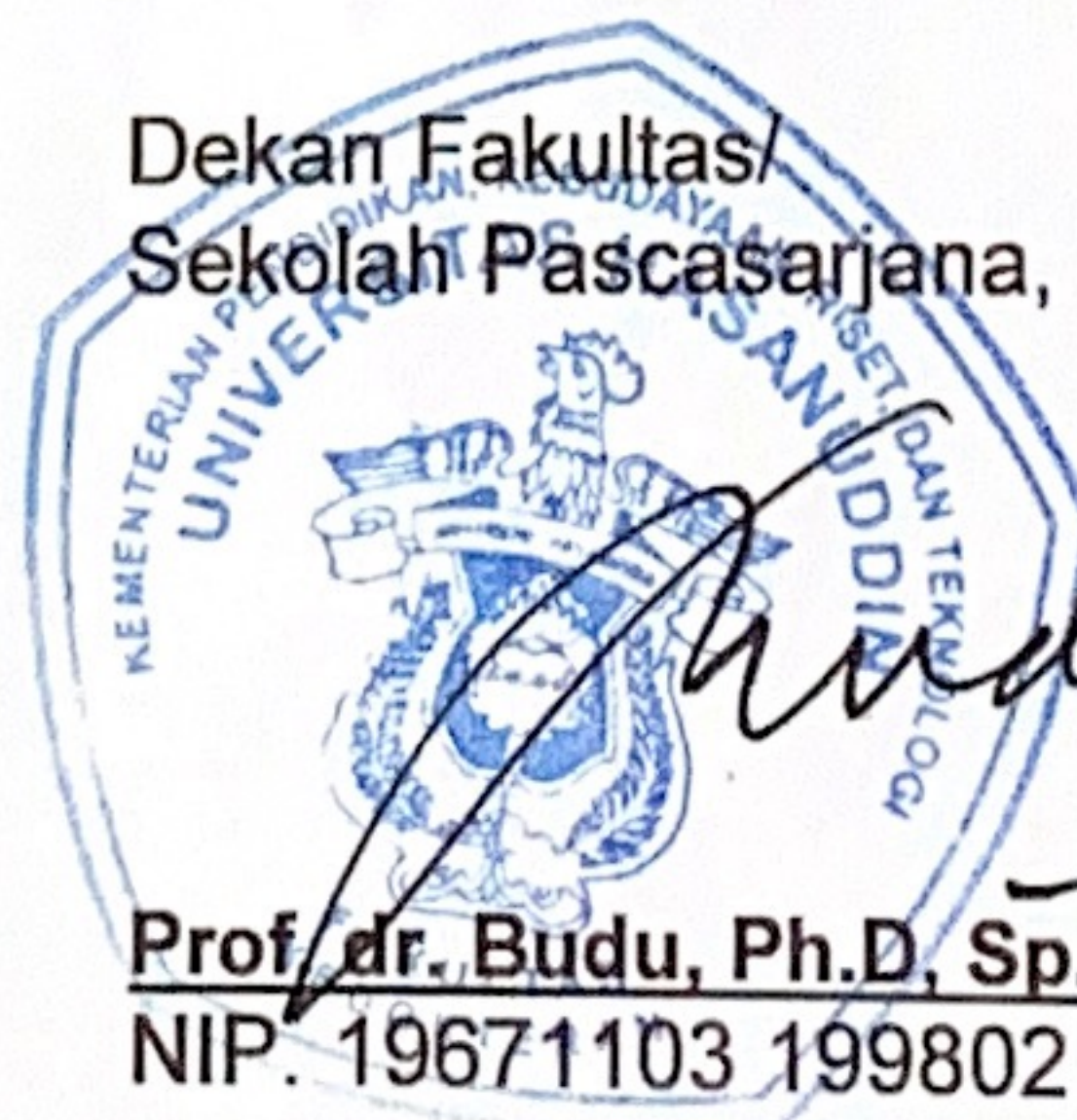

Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,


Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Try Kartika Eka Putri

Nomor Mahasiswa : C105171001

Program studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2021

Yang Menyatakan



Try Kartika Eka Putri

ABSTRAK

Latar belakang. COVID-19 merupakan infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh coronavirus. *Acute respiratory distress syndrome* dan gangguan ginjal akut terjadi sebagai akibat dari respons inflamasi sistemik akut yang disebabkan badai sitokin yang ditunjukkan oleh sirkulasi interleukin-6 yang berlebihan pada pasien COVID-19.

Objektif. Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar interleukin-6 dan parameter klinis sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif bulan Maret 2020 sampai November 2021 pada pasien anak penderita COVID-19 terkonfirmasi positif PCR (terdeteksi RNA-SARS-CoV-2) berumur 1 bulan sampai 18 tahun. Analisis bivariat dan multivariat dilakukan untuk menunjukkan hubungan kadar interleukin-6 dan parameter klinis sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak.

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara luaran penderita COVID-19 pada anak dengan interleukin-6, gangguan ginjal akut dan *length of stay* dengan nilai $p < 0,05$. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kadar Interleukin-6 80,97 pg/ml merupakan nilai prediktor terhadap luaran penderita COVID-19 pada anak dengan *odds ratio* (OR) sebesar 123.429 dengan IK 95 % 24,073– 632,847.

Kesimpulan. Kadar interleukin-6, gangguan ginjal akut dan *length of stay* merupakan prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak.

Kata kunci : COVID-19, interleukin-6, luaran.

ABSTRACT

Background. COVID-19 is a respiratory infection caused by a coronavirus. Acute respiratory distress syndrome and acute renal injury occur as a result of an acute systemic inflammatory response caused by a cytokine storm exhibited by excessive circulating interleukin-6 in COVID-19 patients.

Objective. This study aims to analyze interleukin-6 levels and clinical parameters as predictors of outcomes for COVID-19 patients in children.

Method. This study is a prospective cohort study from March 2020 to November 2021 in pediatric patients with COVID-19 confirmed PCR positive (detected RNA-SARS-CoV-2) aged 1 month to 18 years. Bivariate and multivariate analyzes were carried out to show the relationship between interleukin-6 levels and clinical parameters as predictors of outcomes for COVID-19 patients in children.

Results. The results showed that there was a relationship between the outcomes of COVID-19 patients in children with interleukin-6, acute kidney injury and length of stay with $p < 0.05$. The results of the statistical test showed that the Interleukin-6 level 80.97 pg/ml was a predictor value for the outcome of COVID-19 patients in children with an odds ratio (OR) of 123,429 with a 95% CI 24,073–632,847.

Conclusion. Interleukin-6 levels, acute renal injury and length of stay are predictors of outcomes for COVID-19 patients in children.

Keywords: COVID-19, interleukin-6, outcome.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1. Tujuan Umum	5
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Hipotesis.....	6
I.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1. COVID-19	8
II.1.1. Definisi	8
II.1.2. Epidemiologi	8
II.1.3. Etiologi.....	9

II.1.4. Patogenesis	12
II.1.5. Manifestasi Klinis	17
II.1.6. Laboratorium	19
II.1.7. Diagnosis	21
II.1.8. Penatalaksanaan	23
II.1.9. Prognosis.....	41
II.2. Interleukin 6 (IL-6)	41
II.2.1. ARDS	45
II.2.2. GnGA.....	49
II.3. Hubungan IL-6, GnGA dan ARDS pada COVID-19	54
II.4. Kerangka Teori	65
BAB III. KERANGKA KONSEP	66
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	67
IV.1. Desain Penelitian	67
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	67
IV.3. Populasi Penelitian	67
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	67
IV.5. Perkiraan Besar Sampel.....	68
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	69
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	69
IV.8. Cara Kerja	69
IV.8.1. Alokasi Subyek	69
IV.8.2. Cara Penelitian	70

IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	75
IV.9.1. Identifikasi Variabel	75
IV.9.2. Klasifikasi Variabel	75
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	75
IV.10.1. Definisi Operasional	75
IV.10.2. Kriteria Obyektif	79
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data	83
IV.11.1. Analisis Univariat	83
IV.11.2. Analisis Bivariat	84
IV.11.3. Analisis Multivariat	87
BAB V. HASIL PENELITIAN	88
V.1. Jumlah Sampel.....	88
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian	90
V.2.1 Hubungan karakteristik sampel penelitian dengan luaran	90
V.2.2 Hubungan karakteristik sampel dengan kadar interleukin-6 pada pasien COVID-19..	107
V.3. Hubungan kadar interleukin-6 pada pasien luaran pasien.....	115
V.4. Penentuan Titik Potong Kadar Interleukin-6 Terhadap Luaran.....	116
V.5. Analisis multivariat	
BAB VI. PEMBAHASAN	125

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	137
VII.1. Kesimpulan	137
VII.2. Saran	137
DAFTAR PUSTAKA	139
LAMPIRAN	147

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Jenis obat pada COVID-19.	30
Tabel 2.	<i>The Paediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC)</i>	49
Tabel 3.	Kriteria gangguan ginjal akut (GnGA)	51
Tabel 4.	Kriteria pRIFIE GnGA pada anak.....	52
Tabel 5.	Nilai prognostik kadar interleukin-6	85
Tabel 6.	Karakteristik Sampel Penelitian	90
Tabel 7.	Karakteristik Sampel Penelitian pada pasien PICU ...	99
Tabel 8.	Analisis Perbandingan Kadar interleukin-6 pada pasien COVID-19 berdasarkan karakteristik sampel penelitian.....	108
Tabel 9.	Analisis Perbandingan Kadar interleukin-6 pada pasien COVID-19 dengan luaran pasien.....	115
Tabel 10.	Korelasi kadar interleukin-6 pada sampel berdasarkan luaran pasien.....	116
Tabel 11.	Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadar Interleukin-6	117
Tabel 12.	Nilai prognostik kadar Interleukin-6 80,97 pg/ml	121
Tabel 13.	Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap luaran pada anak dengan COVID-19 yang dirawat di PICU	122
Tabel 14.	Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap luaran pada anak dengan COVID-19.....	123

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Gambaran molekuler virus Covid-19	10
Gambar 2.	Ringkasan penyakit coronavirus. COVID-19 menunjukkan penyakit coronavirus 2019.....	11
Gambar 3.	Gambaran molekuler menunjukkan interaksi antara protein (emas) dari coronavirus novel dan domain peptidase (biru) dari enzim ACE2	12
Gambar 4.	Patogenesis Covid-19.....	13
Gambar 5.	Patomekanisme Covid-19.....	14
Gambar 6.	Patomekanisme infeksi covid-19	16
Gambar 7.	Peran Interleukin-6 (IL-6).....	42
Gambar 8.	Fase Eksudatif pada ARDS	46
Gambar 9.	Fase Prolifetarif dan Fase Fibrotik pada ARDS	48
Gambar 10.	Perubahan mikrosirkulasi dan inflamasi pada GnGA....	54
Gambar 11.	Konsep patogenesis sepsis	56
Gambar 12.	Peranan IL-6 pada sistem imun	57
Gambar 13.	Mekanisme cedera ginjal akut (GnGA) selama infeksi Covid-19 dan sindrom pernapasan akut bera	60
Gambar 14.	Fase infeksi Covid-19 terhadap respon tubuh.....	64
Gambar 15.	Kurva ROC.....	117
Gambar 16.	Daerah titik potong kadar interleukin-6 antara kelompok COVID-19 dengan luaran meninggal dan membaik	120

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan Dari Keluarga/Subyek Penelitian	147
Lampiran 2. formulir persetujuan mengikuti penelitian.....	150
Lampiran 3. Permohonan Etik	152
Lampiran 4. Rekomendasi Etik	153
Lampiran 5. Izin Penelitian	154
Lampiran 6. Data Dasar	155
Lampiran 7. Analisis Data	160

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACE-2	: Angiotensin-Converting Enzyme 2
ADCC	: <i>Antibody Dependent Cell Mediated Cell</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i>
APC	: Antigen Presenting Cell
APD	: Alat Pelindung Diri
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CARS	: <i>Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome</i>
CMIA	: Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay
COVID-19	: Coronavirus 2019
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	: C-Reaktif Protein
DAMPs	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
ELFA	: Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDP	: Fibrin Degradasi Produk
G-CSF	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
GnGA	: Gangguan ginjal akut
HFNC	: High Flow Nasal Cannula

Singkatan	Arti dan Keterangan
ICU	: Intensive Care Unit
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
Ig	: Immunoglobulin
IL-6	: Interleukin-6
INF-	: Interferon-
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Akut
KDIGO	: <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KRF	: Kapasitas Residu Fungsional
LPS	: Lipopolisakarida
MARS	: <i>Mixed Antagonist Response Syndrome</i>
mCRP	: Monomerik CRP
MHC class II	: Major Histocompatibility Complex Class II
nCRP	: Native CRP
NIV	: <i>Non invasive Ventilation</i>
NLR	: Neutrophil Limfosit Ratio
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
OSI	: <i>Oxygen Saturation Index</i>
PALICC	: <i>Paediatric Acute Lung Injury Consensus Conference</i>
PDP	: Pasien Dalam Pemantauan
RA	: Rheumatoid Arthritis
RAA	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron</i>
RIFLE	: <i>Risk Injury Failure Loss and End-stage</i>
RNA	: Ribonucleic Acid

Singkatan	Arti dan Keterangan
ROC	: <i>Receiver Operator Curve</i>
RS3PE	: Remitting Synovitis Simetris Seronegatif dengan Pitting Edema
RSI	: Rapid Sequence Intubation
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SAA	: Serum Amyloid A
SARS	: Saluran Pernafasan Akut Berat
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
<i>TNF-</i>	: <i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WBC	: With Blood Cell

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh coronavirus yang baru muncul pertama kali di Wuhan, Cina. Studi yang dilakukan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) menunjukkan sebanyak 37.706 kasus anak terkonfirmasi Covid-19 di Indonesia pada gelombang pertama atau dari Maret hingga Desember 2020. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) menyebutkan angka kematian tertinggi ada pada anak berusia 10-18 tahun, yakni sebesar 26%. Diikuti oleh kematian anak berusia 1-5 tahun sebanyak 23%. Kematian pada anak berusia 29 hari hingga kurang dari 12 bulan sebesar 23%. Kematian pada anak berusia 0-28 hari sebesar 15% Kematian pada anak usia 6 hingga kurang dari 10 tahun sebesar 13%. Angka kematian yang cukup tinggi adalah hal yang harus dicegah dengan deteksi dini dan tatalaksana yang cepat dan tepat.

Case Fatality Rate (CFR) Covid-19 anak di Indonesia jauh lebih tinggi dibanding negara lain, seperti Amerika Serikat dan beberapa negara di Eropa. Terdapat sebanyak 522 kematian dari 35.506 kasus suspek dengan total CFR adalah 1,4%. Ditambah lagi dengan adanya 177 kematian dari 37.706 kasus terkonfirmasi covid dengan total CFR 0,46%. Adapun penyebab kematian anak akibat covid terbanyak dikarenakan

faktor gagal napas, sepsis atau syok sepsis dan penyakit bawaan atau komorbid.

Ketua Satuan Tugas Covid-19 IDAI mengatakan bahwa penyebab gagal napas atau syok sepsis terjadi pada kondisi covid yang berat sehingga tatalaksana dini hingga pemantauan kondisi sangat penting dilakukan. Dari studi tersebut terlihat, komorbid terbanyak pada anak terinfeksi covid yang meninggal adalah karena malnutrisi atau keganasan, penyakit jantung bawaan, kelainan genetik, tuberkulosis paru, penyakit ginjal kronik, kejang, epilepsi, dan autoimun. (Arbi IA, 2020).

Penambahan kasus positif Covid-19 ini sebenarnya mencapai puncaknya pada Januari 2021 dan sempat mengalami penurunan hingga April 2021. Namun, perkembangan akhir-akhir ini menunjukkan kenaikan pada Mei 2021, seiring dengan kian menyebarnya varian-varian baru Covid-19. (Barsoum Z, 2020).

Dari data WHO, sejak Januari 2020 sampai November 2021 didapatkan 4,253,412 kasus terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia dengan kasus meninggal 143,739 (3,4%) dan kasus sembuh 4.101.547 (96,4%). Secara global, dari 22 November 2021 didapatkan kasus konfirmasi covid-19 sebesar 256,637,065, kasus meninggal 5,148,221. (WHO,2021)

Penelitian menunjukkan bahwa interleukin 6, bersama dengan *TNF-* dan *IL-1* , dapat mempengaruhi banyak komponen dan respon imun pada infeksi virus, khususnya peran interleukin 6 pada pasien dengan COVID19. Peningkatan ekspresi interleukin 6 pada beberapa

infeksi virus, seperti COVID-19, menyebabkan beberapa kerusakan pada jaringan paru dan menyebabkan berkembangnya infeksi. (Abbasifard M, 2020).

COVID-19 mempengaruhi sistem pernapasan, pada beberapa pasien terjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). ARDS terjadi sebagai akibat dari respons inflamasi sistemik akut, yang dapat disebabkan oleh serangan ke paru-paru, baik langsung maupun tidak langsung. Tahap eksudatif awal menunjukkan kerusakan alveolar difus dengan kerusakan sel epitel dan endotel. Insiden ARDS yang dilaporkan adalah 15,6-31% pada COVID-19, lebih tinggi dibandingkan cedera organ lainnya. Cedera pada sel epitel alveolar adalah penyebab utama ARDS terkait COVID-19 (Li X, 2020).

Pemahaman patofisiologis G_nGA terkait COVID-19 saat ini menunjukkan mekanisme yang tidak spesifik, tetapi juga lebih banyak mekanisme spesifik COVID-19 seperti infeksi virus melalui reseptor (ACE2) yang diekspresikan di ginjal, RAAS yang tidak seimbang, peningkatan sitokin pro-inflamasi yang ditimbulkan oleh infeksi virus dan trombosis mikrovaskuler (Gabarre, 2020).

Berdasarkan data tersebut di atas, penelitian ini dianggap penting dilakukan untuk mengetahui sejauh mana pengaruh interleukin-6, gangguan ginjal akut dan *acute respiratory distress syndrome* sebagai faktor prediksi luaran pada pasien anak dengan COVID-19.

Dengan demikian, observasi yang lebih ketat dan penanganan yang lebih agresif atau dini dapat diupayakan dalam rangka mencegah

memburuknya kondisi pasien, sehingga kita dapat menekan angka mortalitas akibat COVID-19. Berdasarkan hal tersebut diatas, maka peneliti menganggap perlu dilakukan penelitian untuk menilai nilai prediksi kadar interleukin-6 dan parameter klinis (gangguan ginjal akut dan *acute respiratory distress syndrome*) terhadap luaran anak dengan COVID-19

Penelitian tentang interleukin-6 dan parameter klinis (gangguan ginjal akut dan *acute respiratory distress syndrome*) untuk memprediksi luaran (hidup atau meninggal) penderita COVID-19 pada anak masih sangat terbatas dan belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan. Beberapa penelitian pernah dilakukan di negara lain, namun adanya variasi genetik dan perbedaan respon imun memberikan luaran yang berbeda-beda disetiap negara, sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang. Atas dasar inilah, penelitian ini dilakukan untuk menilai kadar interleukin-6 serta parameter klinis terhadap luaran pada penderita covid 19 pada anak.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah kadar interleukin-6 dapat digunakan sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak?

2. Apakah parameter klinis (gangguan ginjal akut, ARDS) dapat digunakan sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar interleukin-6 dan parameter klinis sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar interleukin-6 pada anak dengan COVID-19.
2. Mengetahui kejadian gangguan ginjal pada anak dengan COVID-19.
3. Mengetahui kejadian ARDS pada anak dengan COVID-19.
4. Membandingkan kadar interleukin-6 pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal
5. Membandingkan kejadian gangguan ginjal akut pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal.
6. Membandingkan kejadian ARDS pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal.
7. Menentukan kekuatan korelasi interleukin-6 pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal.
8. Menentukan nilai titik potong kadar interleukin-6 pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal.

9. Menentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, *area under curve* (AUC) *cut- off point* dan odds rasio kadar interleukin-6 pada anak dengan covid 19 yang hidup dan meninggal.

I.4. Hipotesis

1. Nilai rerata kadar interleukin-6 pada anak dengan COVID-19 yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan anak dengan COVID-19 yang hidup.
2. Kejadian gangguan ginjal akut dan ARDS lebih tinggi pada anak dengan covid 19 yang meninggal dibandingkan dengan anak dengan covid 19 yang hidup.

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan member manfaat sebagai berikut:

1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

1. Meningkatkan pengetahuan kita tentang kadar interleukin-6 serta parameter klinis dalam menentukan luaran pada anak dengan COVID-19.
2. Memberikan informasi baru tentang kadar interleukin-6 serta parameter klinis pada anak dengan covid 19.
3. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang patomekanisme dan patobiologi tentang kadar interleukin-6 serta parameter klinis pada anak dengan covid 19.

1.5.2 Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis

1. Memberikan informasi dasar tentang kadar interleukin-6 serta parameter klinis pada anak dengan covid 19 yang dapat digunakan untuk mencegah berbagai efek yang diakibatkan oleh covid 19.
2. Bila terbukti bahwa parameter klinis dan kadar interleukin 6 dapat memberikan informasi untuk menilai luaran meninggal dan membaik, maka dapat dilakukan intervensi untuk mengurangi angka kematian.

1.5.3 Data Penelitian Selanjutnya

1. Sebagai tambahan data untuk penelitian-penelitian selanjutnya di bidang kegawatdaruratan dan respirologi khususnya yang berhubungan dengan covid 19 pada anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. COVID-19

II.1.1. Definisi

Coronavirus disebut sebagai *severe acute respiratory syndrome* coronavirus-2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) karena homologinya yang tinggi (80%) terhadap SARS-CoV, yang menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dengan angka kematian yang tinggi selama 2002-2003. Wabah SARS-CoV-2 terjadi melalui transmisi zoonosis yang terkait dengan pasar makanan laut di Wuhan, Cina (Yuki K, 2020).

Penyakit COVID-19 menyebabkan gejala ringan pada sebagian besar kasus, namun sekitar 14% berkembang menjadi penyakit berat yang membutuhkan rawat inap dan dukungan oksigen, dan 5% membutuhkan masuk ke unit perawatan intensif (Barsoum Z, 2020).

II.1.2. Epidemiologi

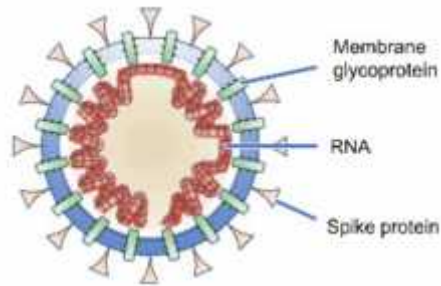
Data yang dipublikasikan tentang COVID-19 berfokus terutama pada orang dewasa, dan tingkat infeksi COVID-19 pada anak-anak relatif rendah. Kasus pediatrik pertama dilaporkan pada 20 Januari 2020, pada seorang anak laki-laki berusia 10 tahun dari Shenzhen, Cina, yang keluarganya mengunjungi Kota Wuhan. Pada 11 Maret 2020, total 7.755 pasien telah terkonfirmasi positif, di antaranya 75 (1,0%) berusia 0–9 tahun dan 405 (5,2%) berusia 10–19 tahun. Tidak ada kematian yang

dilaporkan pada kelompok umur ini. Tingkat kejadian COVID-19 di Korea dihitung sebagai 15,0 per 100.000 pada semua usia, 1,8 per 100.000 pada usia 0–9 tahun, dan 8,2 per 100.000 pada usia 10–19 tahun.

II.1.3. Etiologi

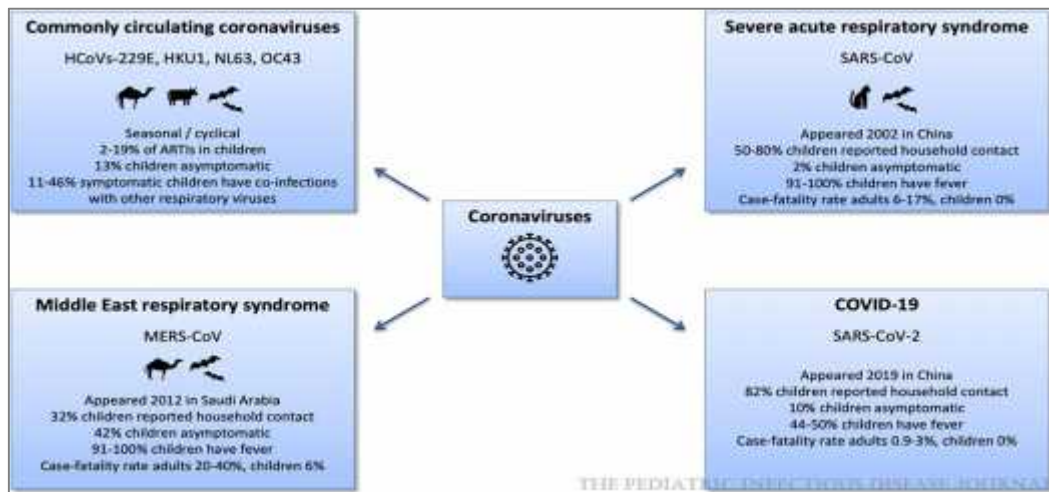
SARS-CoV-2 adalah virus *RNA single-stranded*, dari generasi beta-coronavirus dari keluarga coronaviridae. Nomenklatur ini muncul dari protein *spike* (S) permukaan yang memberikan penampilan "mahkota" (latin corona) pada mikroskop elektron. SARS-CoV-2 berbagi 88% identitas genetik dengan dua coronavirus seperti SARS, bat-SL-CoVZC45 dan bat-SL-CoVZXC21, menunjuk ke arah asal usul zoonosis yang umum, yaitu kelelawar. Genetik SARS-CoV-2 memiliki sekitar 79% dan 50% identitas urutan masing-masing untuk SARS-CoV-1 dan MERS-CoV (Dhochak N, 2020)

SARS-CoV-2 memasuki sel epitel pernapasan dengan menempel pada *angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2)* melalui S-protein, ACE-2 juga merupakan reseptor untuk SARS-CoV-1. Masuknya sel dikarenakan pembelahan proteolitik ACE-2 oleh transmembran serine protease-2. Afinitas SARS-CoV-2 untuk ACE-2 kira-kira 10-20 kali lebih tinggi dari SARS-CoV-1, yang dapat menjelaskan tingkat infektivitas SARS-CoV-2 yang lebih tinggi. ACE-2 ditemukan pada membran apikal epitel mukosa nasal, oral, nasofaring dan orofaring, epitel alveolar, sel endotel pembuluh darah dan jantung, tubulus ginjal, dan enterosit dalam usus kecil (Dhochak N, 2020)



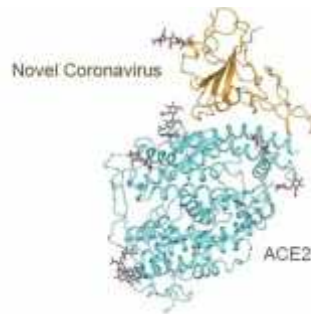
Gambar 1. Gambaran molekuler virus Covid-19 (Rabi FA, 2020)

CoVs diklasifikasikan ke dalam Alphacoronaviruses dan Betacoronaviruses (yang terutama ditemukan pada mamalia seperti kelelawar, tikus, musang dan manusia) dan Gammacoronaviruses dan Deltacoronaviruses (yang terutama ditemukan pada burung). Empat CoVs umumnya beredar di antara manusia yakni HCoV2 -229E, -HKU1, -NL63 dan -OC43. Virus ini diyakini berasal dari kelelawar (NL63, 229E), unta dromedaris (229E) dan sapi (OC43). Asal usul HCoV-HKU1 masih belum diketahui. Beberapa CoV diketahui bersirkulasi pada hewan (dengan kelelawar bertindak sebagai reservoir utama) tetapi belum dikaitkan dengan infeksi pada manusia. CoV mampu mutasi dan rekombinasi yang cepat mengarah pada CoVs baru sehingga dapat menyebar dari hewan ke manusia. Ini terjadi di China pada tahun 2002 ketika novel CoV (SARS-CoV) muncul, diduga telah ditransmisikan dari kucing, musang atau kelelawar ke manusia. Novel CoV muncul di Arab Saudi pada tahun 2012, MERS-CoV, yang ditransmisikan dari unta dromedaris ke manusia. Coronavirus merupakan virus RNA positif.



Gambar 2. Ringkasan penyakit coronavirus. COVID-19 menunjukkan penyakit coronavirus 2019 (Zimmermann P, 2020).

Novel 2019 CoV (SARS-CoV-2), yang berasal dari Tiongkok dan saat ini menyebabkan wabah secara global, adalah novel Betacoronavirus subgenus sarbecovirus, yang mencakup SARS-CoV. Data menunjukkan bahwa genom itu paling erat kaitannya (87% -89% nukleotida) dengan kelelawar CoV yang terkait dengan SARS yang ditemukan pada kelelawar tapal kuda Cina (bat-SL-CoVZC45). Penyebab SARS-CoV ini adalah manusia bergejala dan tanpa gejala yang terinfeksi dengan SARS-CoV-2 kemudian virus ini menyebar ke orang lain melalui *droplet* atau kontak langsung. Dari kota Wuhan SARS-CoV-2 telah menyebar ke kota-kota Cina lainnya dan secara internasional, ancaman yang menyebabkan pandemi global. Istilah COVID-19 digunakan untuk penyakit klinis yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (Zimmermann P, 2020).



Gambar 3. Gambaran molekuler menunjukkan interaksi antara protein (emas) dari coronavirus novel dan domain peptidase (biru) dari enzim ACE2. (Zimmermann P, 2020).

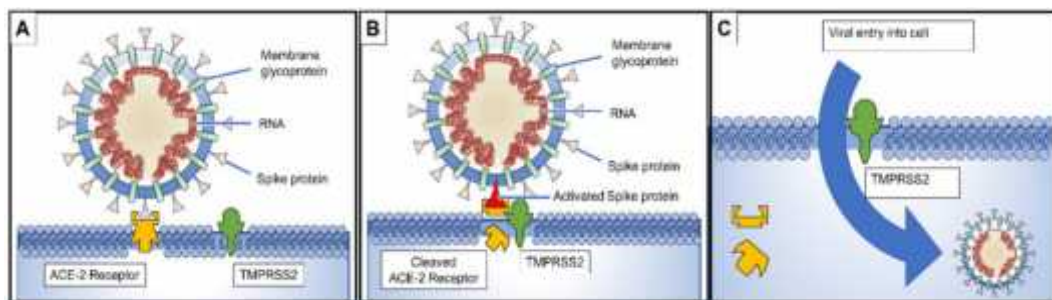
II.1.4. Patogenesis

Coronavirus menyebar melalui *droplet* pernapasan. Transmisi *droplet* biasanya terbatas pada jarak umumnya kurang dari 2 meter. Namun, *droplet* tersebut dapat melayang dan bergerak melalui udara dengan jarak yang lebih jauh. Di bawah lingkungan suhu dan kelembaban tertentu, *droplet* udara dapat tetap terbang selama berjam-jam (Rabi FA, 2020)

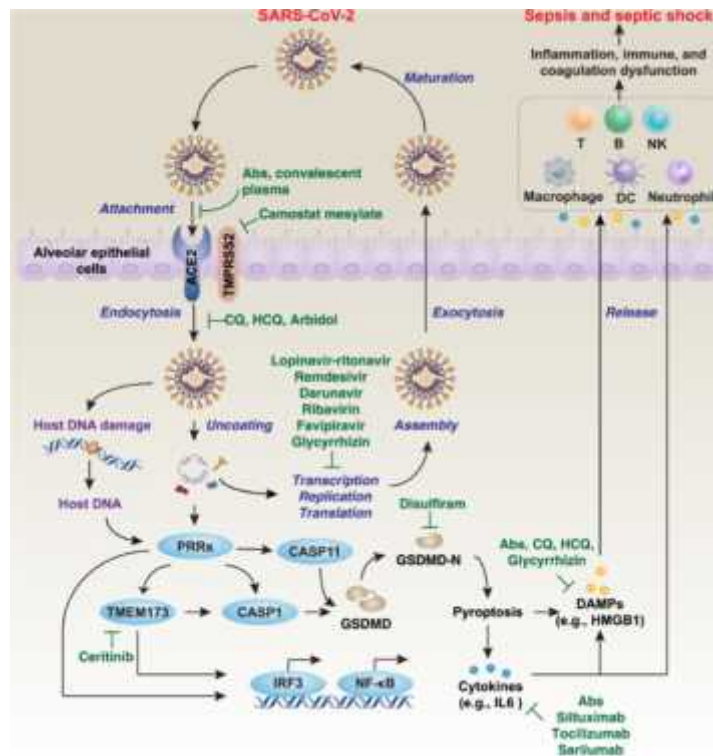
SARS-CoV dan SARS-CoV-2 sangat mirip, interaksi biokimia dan patogenesis cenderung sama. Mengikat SARS-CoV ke reseptor *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2)* pada pneumosit tipe II di paru yang memicu kaskade inflamasi pada saluran pernapasan bagian bawah. Telah dibuktikan bahwa ketika protein SARS berikatan dengan reseptor *ACE-2*, kompleks tersebut diproses secara proteolitik oleh *transmembran protease tipe 2 (TMPRSS2)* yang mengarah pada pembelahan *ACE-2* dan aktivasi protein *spike*, mirip dengan mekanisme yang digunakan oleh virus influenza pada manusia, sehingga memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target. Telah ditunjukkan bahwa sel-sel *ACE-2* dan *TMPRSS2* yang

ada secara bersamaan paling rentan untuk dimasuki oleh SARS-CoV. Indikasi awal adalah bahwa virus SARS-CoV-2 juga membutuhkan ACE-2 dan TMPRSS2 untuk memasuki sel (Rabi FA, 2020)

Masuknya virus dan infeksi sel memicu respons imun inang, dan kaskade inflamasi oleh *antigen-presenting cell (APC)*. Proses dimulai dengan APC melakukan dua fungsi: (1) menyajikan antigen asing ke sel CD4 dan T-helper(Th1), dan (2) melepaskan interleukin-12 untuk lebih merangsang sel Th1. Sel Th1 merangsang sel CD8 dan T-killer yang akan menargetkan sel yang mengandung antigen asing. Selain itu, sel Th1 yang diaktifkan merangsang sel-B untuk menghasilkan antibodi spesifik antigen (Rabi FA, 2020)



Gambar 4. (A) Spike protein pada permukaan coronavirus berikatan dengan reseptor ACE-2 pada permukaan sel target; (B) Tipe II transmembran serine protease (TMPRSS2) mengikat dan membelah reseptor ACE-2. Dalam prosesnya, protein spike diaktifkan; (C) Cleaved ACE-2 dan protein spike teraktivasi memfasilitasi masuknya virus. Ekspresi TMPRSS2 meningkatkan penyerapan seluler pada coronavirus (Rabi FA, 2020)



Gambar 5. Patomekanisme Covid-19. Ab, antibodi monoklonal; ACE2, angiotensin I-converting enzyme 2; CASP1, caspase 1; CASP11, caspase 11; CQ, klorokuin; DAMP, pola molekul terkait kerusakan; DC, sel dendritik; GSDMD, gasdermin D; HCQ, hydroxychloroquine; HMGB1, kelompok mobilitas tinggi Kotak 1; IRF3, faktor pengaturan interferon 3; NF- B, faktor nuklir B; NK, pembunuh alami; PRR, reseptor pengenalan pola; SARS-CoV-2, sindrom pernapasan akut berat coronavirus-2; TMEM173, protein transmembran 173; TMPRSS2, transmembran protease serine 2 (Tang D, 2020).

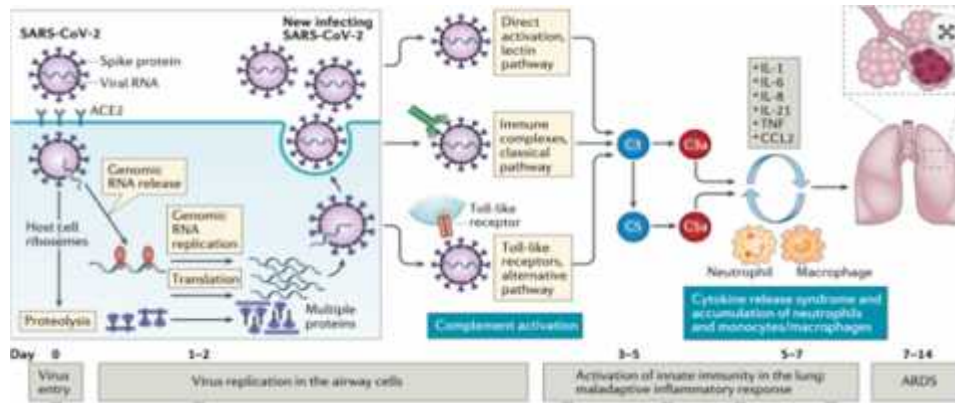
ACE-2 adalah reseptor sel host yang berperan terhadap masuknya infeksi oleh SARS-CoV-2. Setelah endositosis dan pelepasan berikutnya, komponen SARS-CoV-2 dapat digunakan kembali untuk menghasilkan virus baru oleh sel inang. Akhirnya, virus dilepaskan dari sel inang dengan eksositososis. Di sisi lain, kerusakan DNA host yang dimediasi SARS-CoV-2 atau komponen SARS-CoV-2 dapat mengikat berbagai reseptor pengenalan pola sitosolik, yang mengarah pada aktivasi piroptosis yang bergantung pada TMEM173- atau GSDMD, menyebabkan pelepasan

sitokin dan DAMP, selanjutnya terjadi peradangan, kekebalan, dan disfungsi koagulasi melalui penurunan atau aktivasi berbagai sel imun, seperti sel T, sel B, sel dendritik, sel NK, makrofag, dan neutrofil. Proses ini terlibat dalam aktivasi faktor transkripsi, seperti IRF3 dan NF- κ B. Jika tidak dikenali lebih awal dan dikelola dengan segera, hal itu dapat menyebabkan syok septik, kegagalan banyak organ, dan kematian (Tang D, 2020).

Respons sel T dimulai oleh presentasi antigen melalui DC dan makrofag. Bagaimana cara SARS-CoV-2 memasuki APC, DC dan makrofag dapat memfagositosis sel apoptosis yang terinfeksi oleh virus. Sebagai contoh, sel epitel apoptosis yang terinfeksi virus dapat difagositosis oleh DC dan makrofag, yang mengarah pada presentasi antigen pada sel T atau DC dan makrofag dapat terinfeksi virus terutama berdasarkan pada database Genom Immunologis, ekspresi ACE2 pada sel dendritik (lien) dan makrofag alveolar tetapi terbatas (Yuki K, 2020).

SARS-CoV juga dapat mengikat molekul adhesi interselular spesifik sel dendritik sel-3 nonintegrin (DC-SIGN) dan protein terkait DC-SIGN (DC-SIGNR, L-SIGN) selain ACE2. DC-SIGN sangat diekspresikan pada sel dendritik dan makrofag. Target lain untuk SARS-CoV-2, jika ada, dapat membantu virus untuk secara langsung menginfeksi DC dan makrofag alveolar. Sel-sel antigen ini bergerak ke kelenjar getah bening untuk menyajikan antigen virus ke sel T. Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ memainkan peran penting. Sel T CD4⁺ mengaktifkan sel B untuk meningkatkan

produksi antibodi spesifik virus, sementara sel T CD8+ dapat membunuh sel yang terinfeksi virus (Yuki K, 2020).



Gambar 6. Patomekanisme infeksi covid-19 (Risitano, 2020).

Studi tentang SARS-CoV menunjukkan bahwa sel epitel paru yang terinfeksi virus menghasilkan IL-8 selain IL-6. Infiltrasi sejumlah besar sel-sel inflamasi diamati di paru-paru dari pasien COVID-19 berat, dan sel-sel ini mungkin terdiri dari sel imun bawaan dan sel imun adaptif. Di antara sel-sel kekebalan bawaan, mayoritas menjadi neutrofil. Neutrofil dapat menyebabkan cedera paru-paru. Mayoritas sel imun adaptif infiltrasi yang kemungkinan adalah sel T, mengingat penurunan signifikan dalam sel T yang beredar dilaporkan. Sel T CD8+ adalah sel T sitotoksik primer. Pasien dengan gejala berat juga menunjukkan sel T sitotoksik patologis yang berasal dari sel T CD4+. Sel T sitotoksik ini dapat membunuh virus tetapi juga dapat membuat cedera paru-paru. Monosit yang bersirkulasi merespons GM-CSF yang dilepaskan oleh sel T patologis ini. CD14+ dan CD16+ inflamasi monosit, juga ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien COVID-19. Monosit, CD14, CD16, inflamasi ini memiliki

ekspresi IL-6 yang tinggi, yang cenderung mempercepat perkembangan respon inflamasi sistemik (Yuki K, 2020).

II.1.5. Manifestasi Klinis

Karakteristik klinis utama COVID-19 yakni demam, batuk, sesak napas, nyeri otot, dan sakit kepala. Pada penelitian menunjukkan bahwa gejala klinis lebih ringan pada anak-anak dibandingkan pada dewasa. Setengah dari anak-anak bahkan tidak memiliki manifestasi klinis. Ini karena respons inflamasi yang lebih rendah terhadap cedera paru-paru menyebabkan gejala klinis yang lebih ringan pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa (Du W, 2020).

Kasus diklasifikasikan ke dalam tipe klinis berikut:

1. Infeksi asimtomatik: Hasil uji SARS-CoV-2 positif tanpa ada tanda dan gejala klinis.
2. Ringan: gejala infeksi saluran pernapasan atas akut, termasuk demam, kelelahan, mialgia, batuk, sakit tenggorokan, pilek, dan bersin. Beberapa kasus mungkin tidak demam atau hanya memiliki gejala pencernaan seperti mual, muntah, sakit perut, dan diare atau gejala non respiratori lainnya.
3. Sedang: Gejala dan tanda klinis pneumonia. Demam, batuk, takipneu, dapat disertai ronki dan wheezing pada auskultasi paru tanpa distress napas dan hipoksemia.
4. Berat: gejala dan tanda klinis pneumonia berat berupa napas cuping hidung, sianosis, retraksi subcostal, desaturasi. Adanya tanda dan

gejala bahaya umum seperti kejang, penurunan kesadaran, muntah *profuse*, tidak dapat minum, dengan atau tanpa gejala respiratori.

5. Kritis: Pasien mengalami perburukan dengan cepat menjadi *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* atau gagal napas atau terjadi syok, ensefalopati, kerusakan miokard atau gagal jantung, koagulopati, gangguan ginjal akut, dan disfungsi organ multiple atau manifestasi sepsis lainnya.
6. *Multisystem inflammatory syndrome*: Anak dan remaja 0-19 tahun yang mengalami demam ≥ 3 hari dan disertai dua dari:
 - a) Ruam atau konjungtivitis bilateral non purulenta atau tanda inflamasi mukokutaneus pada mulut, tangan dan kaki
 - b) Hipotensi atau syok
 - c) Gambaran disfungsi miokardium, perikarditis, vaskulitis, abnormalitas koroner (terdiri atas kelainan pada ekokardiografi, peningkatan Troponin/ NT-proBNP)
 - d) Bukti adanya koagulopati (dengan peningkatan PT, APTT, D-dimer)
 - e) Gejala gastrointestinal akut (diare, muntah, atau nyeri perut)
 - f) Peningkatan marker inflamasi seperti LED, CRP atau prokalsitonin.
 - g) Tidak ada penyebab keterlibatan etiologi bakteri yang menyebabkan inflamasi meliputi sepsis bakteri, sindrom syok karena Stafilokokkus atau Streptokokkus.

- h) Terdapat bukti COVID-19 (berupa RT-PCR, positif tes antigen atau positif serologi) atau kemungkinan besar kontak dengan pasien COVID-19. (Protokol tatalaksana covid19, 2021)

II.1.6. Laboratorium

Penurunan jumlah limfosit adalah gambaran klinis yang umum, terutama pada kasus yang berat. Sebagai akibat dari infeksi virus, jumlah leukosit dan limfosit berkurang. Namun, hasil serupa tidak ada dalam penelitian Wenjun dkk, dengan hanya total 6 kasus termasuk 1 kasus anak dengan jumlah limfosit yang menurun, dan nilai jumlah limfosit menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada anak-anak di atas 6 tahun dibandingkan dengan orang dewasa. Di sisi lain, jumlah neutrofil menurun pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa ($p = 0,02$). Jadi, penurunan limfosit bukanlah indikator penting untuk diagnosis kasus anak-anak dan penurunan jumlah neutrofil harus difokuskan. Hal ini mungkin karena respons inflamasi yang lebih rendah pada anak-anak. Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan cedera paru-paru, kerusakan fungsi hati, kerusakan otot jantung, kerusakan ginjal, dan perubahan fungsi koagulasi. Di antara tes laboratorium ini, peningkatan LDH lebih sering terjadi pada anak-anak daripada orang dewasa ($p=0,02$). Peningkatan LDH biasanya terlihat pada penyakit kardiopulmoner dan inflamasi. Peningkatan LDH menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 tampaknya lebih mungkin menyebabkan cedera kardiopulmoner dan inflamasi pada anak-anak, meskipun inflamasi paru-paru pada anak-anak

lebih ringan daripada pada orang dewasa. CRP dan IL-6 adalah indikator utama inflamasi. Peningkatan kadar CRP dan IL-6 ditunjukkan pada orang dewasa, tetapi tidak pada anak-anak (Du Y, 2020).

COVID-19 adalah pandemi yang paling cepat berkembang di zaman modern, dan kebutuhan akan pengujian serologis sangat mendesak. Meskipun diagnostik pasien akut dengan RT-PCR efisien dan spesifik, juga sangat membutuhkan alat serologis untuk menyelidiki respons antibodi dan menilai kekebalan individu. Dalam suatu penelitian tes yang tersedia secara komersial yang dikembangkan untuk deteksi cepat (dalam waktu 15 menit) dari IgM dan IgG spesifik SARS-CoV-2 dengan pada 29 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi PCR dan 124 kontrol negatif. Hasilnya mengungkapkan sensitivitas 69% dan 93,1% untuk IgM dan IgG, masing-masing, semata-mata berdasarkan PCR-positif karena tidak adanya standar emas serologis (Hoffman T, 2020).

Radiografi thoraks mengungkapkan infiltrat unilateral pada empat dari 10 pasien dengan COVID-19 yang dilaporkan oleh Jiehao et al. Xia et al. selanjutnya mencari temuan CT thoraks pada berbagai tahap proses COVID 19. Pada tahap awal penyakit, mereka mencatat enam pasien dengan lesi paru unilateral (6/20, 30%), 10 dengan lesi paru bilateral (10/20, 50%), dan satu pasien anak dan tiga neonatus tidak memiliki kelainan. Pada CT Thorax (4/20, 20%) didapatkan lesi sub-pleura dengan infiltrasi inflamasi lokal ditemukan pada semua anak. Sepuluh pasien (10/20, 50%) tercatat memiliki konsolidasi tanda halo, 12 pasien (12/20, 60%) memiliki *ground glass*, empat pasien (4/20, 20%) memiliki "*fine*

mesh shadow" dan nodul kecil terdeteksi pada tiga pasien (3/20, 15%). Tidak ada pasien yang tercatat memiliki tanda efusi pleura dan limfadenopati pada CT scan (Hasan A, 2020).

II.1.7. Diagnosis

- Kasus Suspek

Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

- a. Orang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal.
- b. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/*probable* COVID-19.
- c. Orang dengan ISPA berat/pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

- Kasus *Probable*

Kasus suspek dengan ISPA Berat/ARDS/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 DAN belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR.

- Kasus Konfirmasi

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR.

Kasus konfirmasi dibagi menjadi 2:

- a. Kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik)
 - b. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik)
- Kontak Erat

Orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus *probable* atau konfirmasi COVID-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:

- a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus *probable* atau kasus konfirmasi dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
- b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus *probable* atau konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).
- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus *probable* atau konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.
- d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat.

Pada kasus *probable* atau konfirmasi yang bergejala (simptomatik), untuk menemukan kontak erat periode kontak dihitung dari 2 hari sebelum kasus timbul gejala dan hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala. Pada kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimptomatik), untuk menemukan kontak erat periode kontak dihitung dari 2 hari sebelum dan 14 hari setelah tanggal pengambilan spesimen kasus konfirmasi. (Kementrian Kesehatan,2020)

II.1.8. Penatalaksanaan

1. Kontak Erat Tanpa Gejala

a. Karantina dan Pemantauan

- Karantina di rumah selama 14 hari
- Pasien melakukan pemantauan mandiri di rumah dan dipantau melalui telepon/telekonsultasi oleh petugas FKTP atau tenaga kesehatan lainnya
- Kontrol di FKTP setelah 14 hari karantina untuk pemantauan klinis.

b. Non-farmakologis

- Nutrisi adekuat
- Berikan edukasi terkait tindakan yang perlu dikerjakan (*leaflet* untuk dibawa ke rumah)

Pasien:

- Pasien mengukur suhu tubuh 2 kali sehari, pagi dan malam hari
- Selalu menggunakan masker jika ke luar kamar dan saat berinteraksi dengan anggota keluarga
- Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau *hand sanitizer*

Sesering mungkin:

- Jaga jarak dengan keluarga (*physical distancing*)
- Upayakan kamar tidur sendiri/terpisah
- Upayakan WC/toilet terpisah, apabila tidak memungkinkan menggunakan WC/toilet paling akhir (setelah anggota keluarga lainnya)

- Menerapkan etiket batuk (diajarkan oleh tenaga medis)
- Alat makan-minum segera dicuci dengan air/sabun
- Berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya
- Pakaian yang telah dipakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik /wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci
- Membersihkan lingkungan kamar dan WC/toilet yang digunakan
- Ukur dan catat suhu tubuh tiap jam 7 pagi, jam 12 siang dan jam 19 malam
- Segera berinformasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$, sesak napas, atau munculnya keluhan kesehatan lainnya

Lingkungan/kamar:

- Perhatikan ventilasi, cahaya, dan udara
- Membuka jendela kamar secara berkala
- Menggunakan APD saat membersihkan kamar (setidaknya masker, dan bila memungkinkan sarung tangan dan *goggle*)
- Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau *hand sanitizer*

Sesering mungkin:

- Bersihkan kamar setiap hari, bisa dengan air sabun atau bahan desinfektan lainnya.

Keluarga:

- Bagi anggota keluarga yang berkontak erat dengan pasien sebaiknya memeriksakan diri ke FKTP/Rumah Sakit

- Anggota keluarga senantiasa pakai masker
- Jaga jarak minimal 1-meter dari pasien
- Senantiasa mencuci tangan
- Jangan sentuh daerah wajah kalau tidak yakin tangan bersih
- Ingat senantiasa membuka jendela rumah agar sirkulasi udara tertukar
- Bersihkan sesering mungkin daerah yang mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu dll.

2. Tanpa Gejala Terkonfirmasi, Suspek/ Probable/ Terkonfirmasi Ringan

a. Isolasi dan Pemantauan

- Rawat jalan, isolasi mandiri

b. Non-farmakologis

- Nutrisi adekuat
- Edukasi terkait tindakan yang harus dilakukan (sama dengan edukasi kontak erat tanpa gejala).

c. Farmakologis

- Perawatan suportif

Pemberian Vit C (1-3 tahun maksimal 400mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8gram/hari), Vit D3 (<3 tahun 400 U/hari, anak 1000 U/hari, remaja 2000 U/hari, remaja yang obesitas 5000 U/hari), dan Zink 20mg/hari, diberikan minimal selama 14 hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan

untuk diberikan (meskipun *evidence* belum menunjukkan hasil yang meyakinkan).

- Pada pasien dengan gejala ringan namun memiliki komorbid, perlu dipertimbangkan tata laksana sebagaimana pasien dengan gejala sedang

3. Suspek/*Probable*/Terkonfirmasi Sedang

a. Isolasi dan Pemantauan

- Rawat inap isolasi

b. Non-farmakologis

- Oksigenasi. Pada keadaan ini terdapat takipnu yang secara cepat menjadi hipoksia, maka perlu disiapkan oksigen
- Infus cairan *maintenance*
- Nutrisi adekuat.

c. Farmakologis

- Perawatan suportif
- Pemberian antivirus untuk SARS-CoV-2 (Tabel 4)
- Antibiotik empirik lebih disukai dosis tunggal atau sekali sehari karena alasan *infection control*, yaitu ceftriaxon IV 50-100 mg/kgBB/24jam pada kasus pneumonia komunitas atau terduga ko- infeksi dengan bakteri dan/atau Azitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal (DPJP dapat memberikan jenis antibiotik lain sesuai dengan keputusan klinis, dengan menyesuaikan dengan pola kuman rumah sakit)

- Jika dicurigai ko-infeksi dengan influenza diberikan Oseltamivir
 - < 1 tahun: 3 mg/kg/dosis setiap 12 jam
 - > 1 tahun:
 - BB < 15 kg: 30 mg setiap 12 jam
 - BB 15-23 kg: 45 mg setiap 12 jam
 - BB 23-40 kg: 60 mg setiap 12 jam
 - >40 kg: 75 mg setiap 12 jam
- Kortikosteroid
- Pemberian Vit C (1-3 tahun maksimal 400mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8gram/hari), Vit D3 (<3 tahun 400 U/hari, anak 1000 U/hari, remaja 2000 U/hari, remaja yang obesitas 5000 U/hari), dan Zink 20mg/hari, diberikan minimal selama 14 hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan (meskipun *evidence* belum menunjukkan hasil yang meyakinkan).

4. Kasus Probable/Konfirmasi Berat Dan Kritis, MIS-C

a. Isolasi dan Pemantauan

- Ruang intensif tekanan negatif (sesuai kondisi setempat).

b. Non-farmakologis

- Terapi oksigen
- Infus cairan
- Nutrisi adekuat, jika diputuskan menggunakan OGT/NGT maka

harus dilakukan di ruangan tekanan negatif dengan menerapkan standard PPI dengan APD level 3.

c. Farmakologis

- Perawatan suportif
- Pemberian antivirus untuk SARS-CoV-2 (Tabel 4)
- Antibiotik empirik lebih disukai dosis tunggal atau sekali sehari karena alasan *infection control*, yaitu ceftriaxon IV 50-100 mg/kgBB/24jam pada kasus pneumonia komunitas atau terduga ko- infeksi dengan bakteri dan/atau Azitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal (DPJP dapat memberikan jenis antibiotik lain sesuai dengan keputusan klinis, dengan menyesuaikan dengan pola kuman rumah sakit)
- Jika dicurigai ko-infeksi dengan influenza boleh diberikan Oseltamivir
- Kortikosteroid
- Pemberian Vit C (1-3 tahun maksimal 400mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8gram/hari), Vit D3 (<3 tahun 400 U/hari, anak 1000 U/hari, remaja 2000 U/hari, remaja yang obesitas 5000 U/hari), dan Zink 20mg/hari, diberikan minimal selama 14 hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan (meskipun *evidence* belum menunjukkan hasil yang meyakinkan).

- Pemberian IVIG, kortikosteroid, antikoagulan, antiinflamasi lain seperti anti IL-6 diberikan dengan pertimbangan hati-hati melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit.

Pemberian antivirus potensial dan anti-inflamasi untuk infeksi COVID-19 Terapi definitif untuk COVID-19 masih terus diteliti, namun laporan efektivitas dan keamanan obat antivirus tersebut adalah pada pasien dewasa, sedangkan pada anak masih dalam penelitian. Pemberian anti SARS-CoV-2 pada anak harus mempertimbangkan derajat beratnya penyakit dan komorbid, serta persetujuan orang tua. Dosis pemberian antivirus potensial dan durasi pemberiannya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Jenis obat pada COVID-19

Nama Obat	Indikasi	Kontraindikasi	Dosis	Durasi	Keterangan
Remdesivir ¹⁻⁵	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 konfirmasi klinis sedang (dengan atau tanpa komorbid; imunokompeten maupun imunokompromais) • COVI D-19 konfirmasi klinis berat dan kritis • MISC dengan RT-PCR positif 	<p>Gangguan hepar (ALT 5x batas atas normal atau ada elevasi ALT yang berkaitan dengan meningkatnya bilirubin direk, alkalin fosfatase, atau INR)</p> <p>Gangguan ginjal (>28 hari dengan eFGR <30 ml/menit atau neonates cukup bulan (7-28 hari kehidupan) dengan serum kreatinin 1 mg/dL, kecuali manfaat lebih banyak dari risiko pemberian obat Tidak ada penyesuaian dosis untuk pasien dengan eGFR >30 ml/menit</p>	<p><40 kg: 5 mg/kg IV loading dose pada hari ke-1; diikuti 2,5 mg/kg IV tiap 24 jam</p> <p>40 kg: 200 mg IV loading dose pada hari ke-1; diikuti 100 mg IV tiap 24 jam</p> <p>Drip selama 30-120 menit</p>	<p>Untuk pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik atau ECMO diberikan selama 5 hari atau sampai pulang mana yang lebih cepat Jika belum perbaikan maka dapat diberikan sampai 10 hari</p>	<p>Tersedia melalui permintaan khusus untuk anak-anak. Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing RS melaporkan penggunaan Remdesivir anak ke BPOM sebagai otorisasi penggunaan emergensi (Emergency Used Authorization)</p>
Favipiravir ⁶⁻⁸	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 konfirmasi klinis ringan {dengan komorbid dan/atau imunokompromais) • COVID-19 konfirmasi klinis sedang 		<p>10-15 kg: H1 500 mg, hari selanjutnya 200 mg Hap 8 jam</p> <p>16-21 kg: H1 800 mg, hari selanjutnya 400 mg tiap 12 jam</p>	<p>10 hari</p>	

			22-35 kg: H1 1200 mg, hari selanjutnya 600 mg tiap 12 jam Diatas 35 kg: H1 1600 mg, hari selanjutnya 800 mg tiap 12 jam		
Osetamivir ⁹	Jika dicurigai koinfeksi dengan Influenza		< 1 tahun: 3 mg/kg/dosis setiap 12 jam > 1 tahun BB<15kg:30mg tiap 12 jam BB 15-23 kg : 45 mg tiap 12 jam BB 23-40 mg : 60 mg tiap 12 jam BB > 40 kg: 75 mg tiap 12 jam	5 hari	
Tocilizumab ¹⁰⁻¹²	<ul style="list-style-type: none"> • COVID konfirmasi berat atau MISC yang refrakter dengan terapi standard ATAU • COVID berat atau MISC dengan peningkatan IL- 6 	Kontraindikasi relative, adanya infeksi aktif	<p>Infant: 8 mg/kgBB/dosis IV, dosis tunggal</p> <p>BB < 30 kg : 12 mg/kgBB/dosis IV dosis tunggal</p> <p>BB > 30 kg : 8 mg/kgBB IV, Maksimum dosis 800 mg</p>	Dosis tunggal, dapat diulang 12-24 jam kemudian jika kondisi pasien tidak perbaikan	Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing

IVIG ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 terkonfirmasi berat kritis • MIS-C 		<p>Pada pasien yang menunjukkan gejala seperti Kawasaki: 2 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam</p> <p>Pada pasien tanpa gejala seperti Kawasaki: 1 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam</p>	Single dose	Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing- masing
Plasma Konvalesens ^{14,15}	COVID konfirmasi yang berat kritis		Anak >40kg: 200-500 mL Anak <40 kg: dosis 10-15mL/kg		Hati-hati efek samping TRALI dan anafilaktik
Steroid dosis rendah ¹⁶⁻²¹	COVID-19 konfirmasi derajat sedang dan berat		<p>Deksametason: 0,15 mg per kgBB per hari diberikan tiap 24 jam (IV/oral/NGT) maksimal dosis 6 mg</p> <p>Prednisolone: 1 mg/kg BB satu kali sehari (oral/NGT), maksimal dosis 40 mg</p> <p>Metilprednisolon: 0,8 mg/kgBB IV satu kali sehari maksimal dosis 32 mg</p>	Diberikan selama 10 hari atau sampai pulang dari perawatan, mana yang lebih singkat	Anak besar obesitas menggunakan dosis dewasa Anak lebih kecil obesitas perhitungan dosis menggunakan BB ideal

			<p>Hidrokortison: Neonatus < 1 bulan: 0,5 mg/kg IV tiap 12 jam selama 7 hari, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kg IV satu kali sehari selama 3 hari Anak > 1 bulan: 1,3 mg per kgBB tiap 8 jam maksimum dosis 50 mg, maksimum dosis per hari 150 mg</p>		
<p>Steroid dosis yang umum diberikan pada pasien kritis²²</p>	<p>MISC atau COVID-19 kritis</p>		<p>Metilprednisolon: 2 mg/kgBB/hari bagi 2 dosis. Hidrokortison : 2-4 mg/kg tiap 6 jam IV maksimal 100 mg per dosis</p>	<p>Metilprednisolon: ketika pasien perbaikan dapat diganti dengan prednisolone/prednisone oral pada saat pulang dari rumah sakit, kemudian ditapering off selama 3-4 minggu</p>	<p>Metilprednisolon: Untuk klinis yang tidak respons dengan IVIG atau MIS-C tipe macrophage activation syndrome atau cytokine release storm. Dapat diberikan bersamaan dengan IVIG Hidrokortison diberikan untuk syok resisten katekolamin</p>

<p>LMWH dan Heparin^{23,24}</p>	<p>MIS-C dengan keterlibatan jantung Dipertimbangkan pada kondisi kritis (hemodinamik tidak stabil), DIC, emboli paru, dan limb-threatening deep vein thrombosis Profilaksis diberikan pada pasien dengan MIS-C. Data pemberian profilaksis pada anak COVID-19, masih terbatas.</p> <p>Pasien telah mendapat antikoagulan sebelumnya</p> <p>Pasien dengan kecurigaan atau menunjukkan adanya venous thromboemboli (VTE)</p> <p>Pada pemeriksaan lab ditemukan peningkatan D-dimer, fibrinogen, penurunan trombosit.</p>	<p>Perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau heparin-induced thrombocytopenia, riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit <25.000/mm³, gangguan hati berat</p> <p>Perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau heparin-induced thrombocytopenia, riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit <25.000/mm³, gangguan hati berat</p>	<p>Dosis profilaksis: Enoxaparin (low molecular-weight heparin/LMWH) 0,5 mg/kgBB tiap 24 jam SQ ATAU Heparin dosis profilaksis 5000 U tiap 12 jam SQ Pemberian antikoagulan disesuaikan dengan klinis dan marker koagulasi</p> <p>Dosis Terapeutik: Enoxaparin (low molecular-weight heparin/LMWH) 0,5-1 mg/kgBB tiap 12 jam SQ ATAU Heparin titrasi 20 U/kgBB/jam sesuai target</p>		<p>Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing- masing</p>
---	---	---	--	--	--

Aspirin ²³	MIS-C dengan keterlibatan jantung Apabila pada pasien dicurigai adanya Kawasaki-Like illness		Aspirin (ASA) 3-5mg/kg/day, max=81mg	4-6 minggu	
Vitamin C ²⁵	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi		1-3 tahun maksimal 400mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8gram/hari	Minimal 14 hari	
Vitamin D3 ²⁵	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi		(<3 tahun 400 U/hari, anak 1000 U/hari, remaja 2000 U/hari, remaja yang obesitas 5000 U/hari	Minimal 14 hari	
Zinc ²⁵	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi		20 mg/hari	Minimal 14 hari	

Pemantauan derajat keparahan pasien pada kasus anak dengan COVID-19

- Pemantauan derajat keparahan pasien yang disepakati oleh pakar intensif anak adalah nilai rasio SpO_2/FiO_2 (*SF ratio*)
- Pada pasien dengan tunjangan pernapasan non-invasif dapat digunakan indeks saturasi oksigen (*Oxygen Saturation Index/OSI*)
- Pada pasien dengan ventilasi mekanik invasif dapat dihitung indeks oksigenasi (*Oxygenation Index/OI*)
- Kadar FiO_2 disesuaikan untuk mencapai target saturasi perifer atau $SpO_2 < 97\%$ agar validitas penghitungan SF rasio dan OSI dapat dijaga
- Prediksi perburukan pirau intrapulmonal dapat dilakukan dengan menghitung dan memantau $AaDO_2$
- Kriteria P-ARDS yang digunakan sesuai dengan kriteria *Pediatric Acute Lung Injury Conference Consensus (PALICC)*

Indikasi dan prinsip penggunaan NIV atau HFNC pada kasus anak dengan COVID-19

- Anak dengan klinis sesak ($RR > +2$ SD sesuai usia) dengan atau tanpa peningkatan usaha nafas atau *work of breathing*
- Memerlukan suplementasi oksigen untuk mempertahankan $SpO_2 > 88\%$ dan OI (oxygenation index) < 4 atau OSI < 5
- Terdapat infiltrat baru yang konsisten dengan gambaran penyakit paru akut

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) atau Bilevel non-invasive ventilation (NIV)

- Rekomendasi tunjangan pernapasan awal pada pasien dengan SF rasio sebesar 221 - 264. CPAP dan NIV Bilevel lebih dianjurkan oleh karena tekanan jalan napas akan lebih terjamin dibandingkan dengan pemberian High Flow Nasal Cannula (HFNC)
- Jika SF rasio < 221, intubasi jangan ditunda
- Jika tidak terjadi perbaikan oksigenasi (target SpO₂ 92-97% dengan FiO₂ < 0.6) dalam pemantauan 60-90 menit, atau ROX index < 5, lakukan intubasi
- Interface yang digunakan pada CPAP/NIV dianjurkan helmet, guna mengurangi kebocoran atau leak yang terjadi. Jika tidak tersedia, dapat digunakan sungkup non-vented oro-nasal atau full-face yang disambungkan dengan sirkuit double-limb atau single-limb dengan filter
- Lakukan titrasi tekanan sesuai respons pasien (target oksigenasi atau peningkatan upaya bernapas)
- Penggunaan CPAP dan NIV berisiko untuk terjadinya kontaminasi aerosol terutama jika ada kebocoran. Penggunaan alat pelindung diri (APD) yang memadai mutlak harus dipenuhi jika merawat pasien infeksi COVID-19 dengan CPAP/NIV

High Flow Nasal Cannula (HFNC)

- High Flow Nasal Cannula (HFNC) dapat dipergunakan jika CPAP/NIV tidak tersedia, pada pasien dengan SF rasio > 264 dengan pemberian FiO₂ 0.35-0.4

- HFNC juga berisiko menyebabkan kontaminasi aerosol, karena tingkat kebocoran / leak yang tinggi.
- Jika target oksigenasi ($SpO_2 > 92 - 94 \%$ dengan $FiO_2 < 0.4$) tidak membaik dalam waktu 30 - 60 menit, segera intubasi

Ventilasi Mekanis Invasif

- Penyusun tidak dapat merekomendasikan modus ventilator tertentu pada pasien anak dengan infeksi COVID-19 yang mengalami ARDS
- Modus ventilator, pengaturan awal dan penyesuaian bergantung pada kondisi pasien dan sesuai keahlian dokternya (baca: panduan ventilasi mekanis - UKK ERIA, 2018)
- Anjuran untuk menerapkan ventilasi proteksi paru sesuai rekomendasi PALICC

Pasien mengalami hipoksemia refrakter apabila ditemukan:

- $PaO_2/FiO_2 < 150$
- $OI > 12$
- $OSI \geq 10$
- dan atau $FiO_2 > 0.6$

Tindakan intubasi trakeal emergensi pada anak dengan COVID-19

Jika diperlukan tindakan intubasi, perhatikan hal-hal berikut:

- Pencegahan infeksi adalah prioritas utama: semua tim yang terlibat harus menggunakan APD sesuai standar dan tindakan dilakukan di ruang dengan tekanan negatif

- Jalur komunikasi harus tersedia untuk tim di dalam ruangan dan tim di luar ruangan
- Pastikan sudah tersedia checklist intubasi dan daftar peran masing-masing staf. Dalam melakukan intubasi minimalisasi petugas yang ada di ruang intubasi. Staf yang melakukan intubasi terdiri dari 3 orang, yaitu:
 - Intubator atau *operator airway* dilakukan oleh dokter yang paling berpengalaman dalam mengintubasi dan berperan untuk mengintubasi pasien dalam upaya pertama
 - Asisten *airway* bertugas membantu intubator membuka jalan napas, memastikan jalan napas *patent* dan memberikan bantuan pernapasan.
 - Asisten pemberi obat-obatan, bertugas memberikan obat-obatan selama proses intubasi dan melakukan monitoring atau pengawasan terhadap tindakan intubasi maupun kondisi pasien.
- Periksa monitor, akses IV, instrumen, obat-obatan, ventilator dan suction
- Pertimbangkan penggunaan video laryngoscope
- Pertimbangkan tahanan krikoid/rapid sequence intubation (RSI)
- Hindari ventilasi sungkup manual jika tidak diperlukan
- Jika diperlukan, gunakan teknik 2 orang, dengan oksigen aliran rendah dan batasi pemberian tekanan
- Pastikan filter tersedia antara face mask dan bag

- Intubasi dan konfirmasi dengan monitor kapnografi kontinu dan pemeriksaan visual kembang dada (hindari penggunaan stetoskop)
 - Jika menggunakan video laryngoscope - gunakan disposable blade
 - Bila pelumpuh otot telah diberikan, segera intubasi
 - Masukkan ETT hingga kedalaman yang ditentukan dan kembangkan cuff untuk menutup jalan nafas sebelum memulai ventilasi. Catat kedalaman ETT
 - Pasang NGT untuk dekompresi lambung sehingga tidak mengganggu ventilasi paru
 - Hindari melepas sambungan sirkuit; tekan dan putar semua konektor untuk mengunci. Klem selang endotrakeal saat melepas sambungan
 - Gunakan algoritma gagal intubasi (CICV) jika terjadi kesulitan
 - Beri instruksi sederhana dan gunakan closed loop communication
 - Jika status pasien COVID-19 belum dikonfirmasi, aspirasi trakea untuk pemeriksaan virologi dilakukan dengan closed suction
 - Buang alat sekali pakai dengan aman setelah digunakan
 - Dekontaminasi alat yang dapat digunakan ulang sesuai instruksi. Setelah meninggalkan ruangan, lepas APD dengan teliti
 - Bersihkan ruangan 20 menit setelah intubasi (atau tindakan yang menghasilkan aerosol terakhir)
 - Simpan peralatan terkait lainnya di luar ruangan sampai dibutuhkan

II.1.9. Prognosis

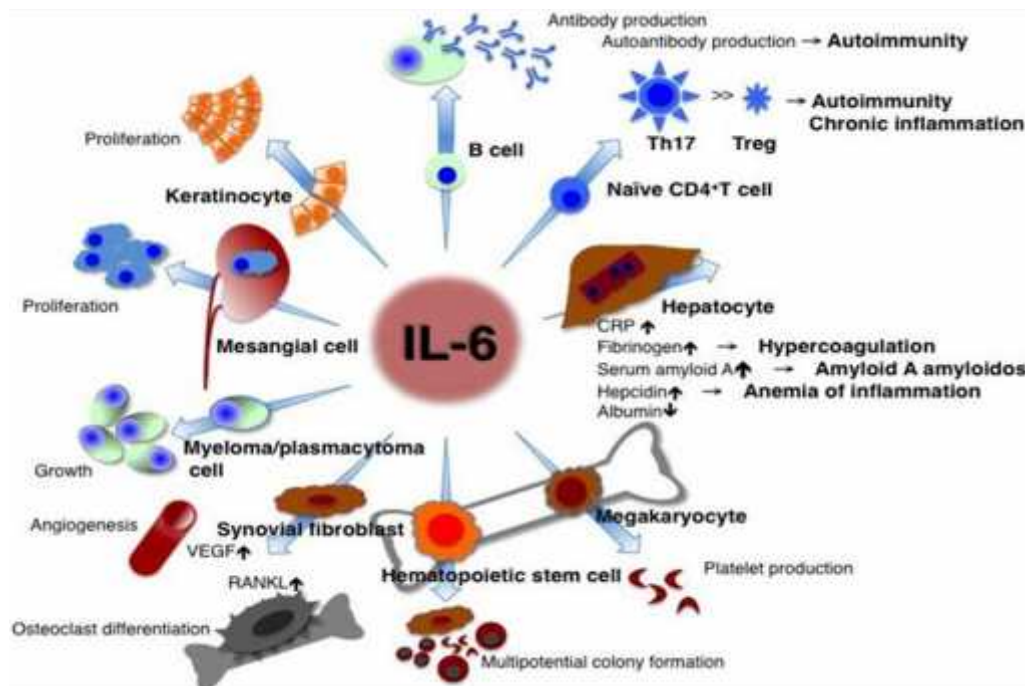
Perjalanan klinis COVID-19 tidak terlalu berat dan luaran pada perawatan di rumah sakit lebih baik pada anak-anak daripada orang dewasa. Seperti yang dilaporkan pada orang dewasa, komorbiditas lebih dari 80%. Pada anak-anak dan orang dewasa komorbiditas anak-anak bergantung pada kondisi kelainan bawaan, berbeda dengan orang dewasa di mana komorbiditas sering didapat dan mungkin berhubungan dengan gaya hidup. Proporsi kasus 'berat dan kritis' adalah 10,6%, 7,3%, 4,2%, 4,1% dan 3,0% untuk kelompok usia masing-masing 1, 1–5, 6–10, 11–15, dan > 15 tahun, menunjukkan bahwa anak-anak kecil, terutama bayi, lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 yang berat (Sankar J, 2020; Shekerdemian L, 2020).

II.2. Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin merupakan kelompok sitokin (disekresi hormon) yang pertama kali diekspresikan oleh leukosit. Fungsi dari sistem kekebalan tubuh tergantung pada interleukin. Mayoritas interleukin disintesis oleh sel limfosit T helper CD4+, serta melalui monosit, makrofag, dan sel endotel. Interleukin mempromosikan pengembangan dan diferensiasi sel limfosit T, B, dan sel-sel hematopoietik. Peran interleukin didasarkan pada sinyal dari beberapa jenis sel yang berbeda dan berinteraksi untuk mengontrol sistem kekebalan tubuh sel (Narazaki M, 2018).

Interleukin-6 merupakan salah satu famili interleukin yang terdiri dari rantai polipeptida sitokin dengan struktur 4 -heliks dan memiliki berat molekul 21 hingga 28 kDa. (*Rheumatology 6th Edition*, 2015). Interleukin-6 dilepaskan oleh sel T dan makrofag yang diaktifkan selama respon fase akut setelah cedera atau trauma dan dapat menyebabkan peradangan atau infeksi. (Narazaki M, 2018).

IL-6 adalah sitokin proinflamasi pleiotropik dengan berbagai aktivitas biologis dalam pengaturan kekebalan tubuh, hematopoiesis, inflamasi, dan onkogenesis. IL-6 adalah glikoprotein yang diproduksi oleh makrofag, limfosit, fibroblas, dendritik endotel, dan sel otot polos. IL-6 memediasi reaksi sistemik terhadap stimulus inflamasi, yaitu demam, leukositosis, dan pelepasan protein fase akut hati seperti CRP, komponen pelengkap, fibrinogen, dan ferritin. (Tanaka, 2014)



Gambar 7. Peran Interleukin-6 (IL-6). (Tanaka T, 2012)

Setelah IL-6 disintesis dalam lesi lokal di tahap awal inflamasi, IL-6 bergerak ke hati melalui aliran darah, diikuti oleh induksi dari berbagai macam protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), serum amyloid A (SAA), fibrinogen, haptoglobin, dan α 1-antichymotrypsin. Di sisi lain, IL-6 mengurangi produksi fibronektin, albumin, dan transferin. Ketika konsentrasi tingkat tinggi SAA bertahan untuk waktu yang lama, mengarah ke komplikasi beberapa inflamasi kronis penyakit melalui generasi amyloid A amyloidosis. IL-6 juga terlibat dalam regulasi serum besi dan kadar seng melalui kontrol transporter. Sedangkan untuk besi serum, IL-6 menginduksi produksi hepsidin, yang menghalangi aksi transporter besi ferroportin 1 pada usus, dengan demikian mengurangi serum kadar besi. Ini berarti bahwa aksis IL-6-hepsidin bertanggung jawab untuk hipoferremia dan anemia yang terkait dengan inflamasi kronis. IL-6 juga meningkatkan ekspresi ZIP14 importir seng pada hepatosit dan menginduksi hypozincemia terlihat pada inflamasi. Ketika IL-6 mencapai sumsum tulang belakang, itu mempromosikan pematangan megakariosit, dengan demikian mengarah pada pelepasan trombosit. Perubahan ini dalam tingkat protein fase akut dan sel darah merah dan jumlah trombosit digunakan untuk evaluasi keparahan inflamasi dalam pemeriksaan laboratorium klinis rutin (Tanaka, 2014).

Selanjutnya, IL-6 mempromosikan diferensiasi spesifik sel T CD4p naif, sehingga melakukan fungsi penting dalam menghubungkan respon imun bawaan dan respon imun didapat. Telah ditunjukkan bahwa IL-6, dalam kombinasi dengan transformasi faktor pertumbuhan (TGF) - ,

sangat diperlukan untuk diferensiasi Th17 dari sel T naïve CD4⁺, tetapi IL-6 juga menghambat diferensiasi Treg yang diinduksi TGF- β . Upregulasi keseimbangan Th17 / Treg dianggap bertanggung jawab atas gangguan toleransi imunologi, dan dengan demikian secara patologis terlibat dalam pengembangan penyakit inflamasi autoimun dan kronis. IL-6 juga mempromosikan diferensiasi sel pembantu T-folikel serta produksi IL-21, yang mengatur sintesis imunoglobulin (Ig) dan terutama produksi IgG4. IL-6 juga menginduksi diferensiasi sel T CD8⁺ ke dalam sel T sitotoksik. Di bawah salah satu nama sebelumnya, BSF-2, IL-6 ditemukan dapat menginduksi diferensiasi sel B yang diaktifkan menjadi sel plasma penghasil AB, sehingga oversintesis terus menerus dari IL-6 menghasilkan hypergammaglobulinemia dan produksi autoantibodi. IL-6 memberikan berbagai efek pada hepatosit dan limfosit dan ini sering terdeteksi pada penyakit inflamasi kronis (Tanaka, 2014).

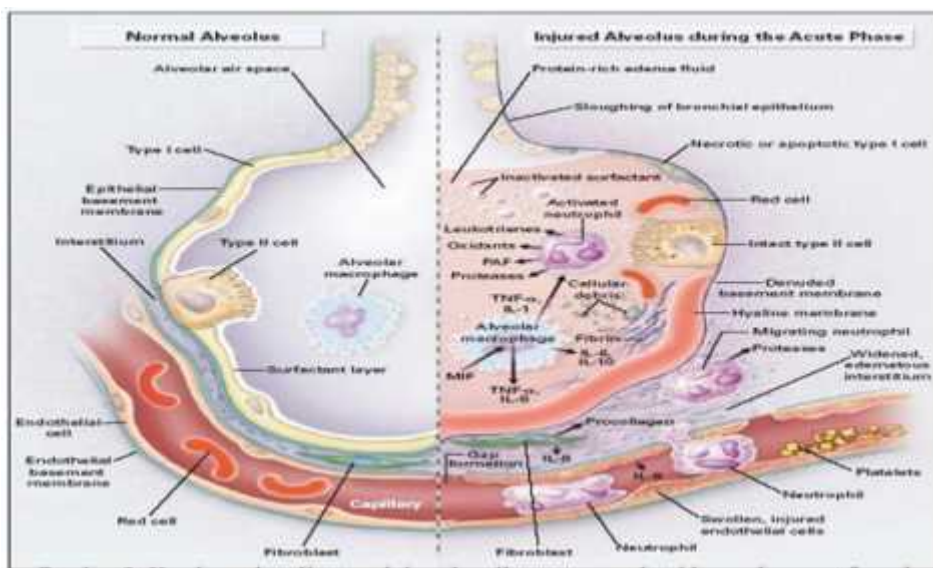
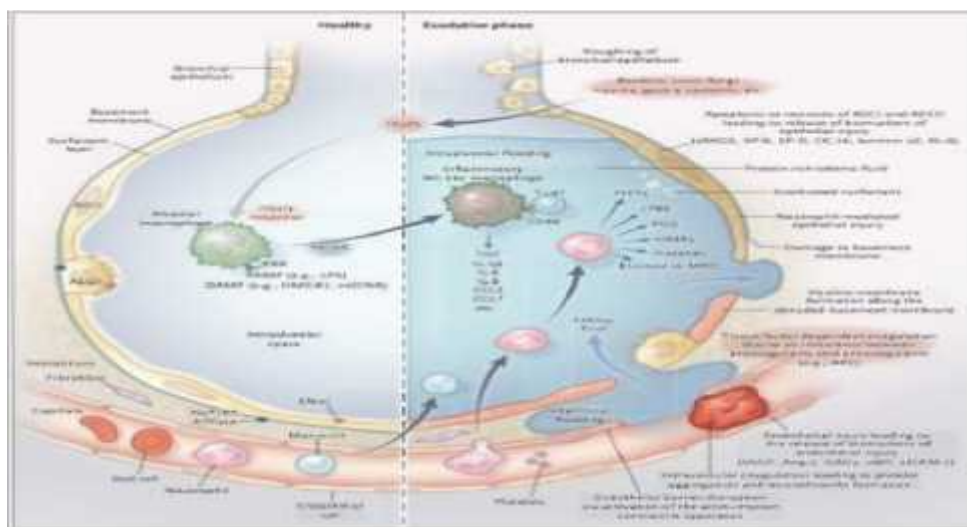
IL-6 juga menginduksi kelebihan produksi VEGF, yang mengarah ke peningkatan angiogenesis dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, yang merupakan fitur patologis lesi inflamasi dan terlihat pada, misalnya, jaringan sinovial rheumatoid arthritis (RA) atau edema dari remitting synovitis simetris seronegatif dengan pitting edema (RS3PE) syndrome. Akhirnya, telah dilaporkan bahwa IL-6 membantu proliferasi keratinosit atau generasi kolagen dalam fibroblast dermal yang dapat menyebabkan perubahan pada kulit pasien dengan sklerosis sistemik (Tanaka, 2014).

II.2.1. ARDS

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) adalah penyebab umum gagal napas pada pasien yang sakit kritis dan ditentukan oleh onset akut dari edema paru nonkardiogenik, hipoksemia, dan kebutuhan ventilasi mekanis. ARDS awalnya didefinisikan pada tahun 1967 dengan laporan berbasis kasus yang menggambarkan presentasi klinis pada pasien yang sakit kritis dan anak-anak dari hipoksemia akut, edema paru nonkardiogenik, penurunan *compliance* paru (peningkatan kekakuan paru), peningkatan kerja pernapasan dan kebutuhan untuk tekanan ventilasi yang berhubungan dengan beberapa gangguan klinis termasuk trauma, pneumonia, sepsis dan aspirasi (Matthay MA, 2019).

Epitelium alveolar dan endotelium mikrovaskular mengalami kerusakan pada ARDS. Kerusakan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas barrier alveolar dan kapiler sehingga cairan masuk ke dalam ruang alveolar. Derajat kerusakan epithelium alveolar ini menentukan prognosis. Epitelium alveolar normal terdiri dari 2 tipe sel, yaitu sel pneumosit tipe I dan sel pneumosit tipe II. Permukaan alveolar 90% terdiri dari sel pneumosit tipe I berupa sel pipih yang mudah mengalami kerusakan. Fungsi utama sel pneumosit tipe I adalah pertukaran gas yang berlangsung secara difusi pasif. Sel pneumosit tipe II meliputi 10% permukaan alveolar terdiri atas sel kuboid yang mempunyai aktivitas metabolik intraselular, transport ion, memproduksi surfaktan dan lebih resisten terhadap kerusakan. Kerusakan epitelium alveolar yang berat

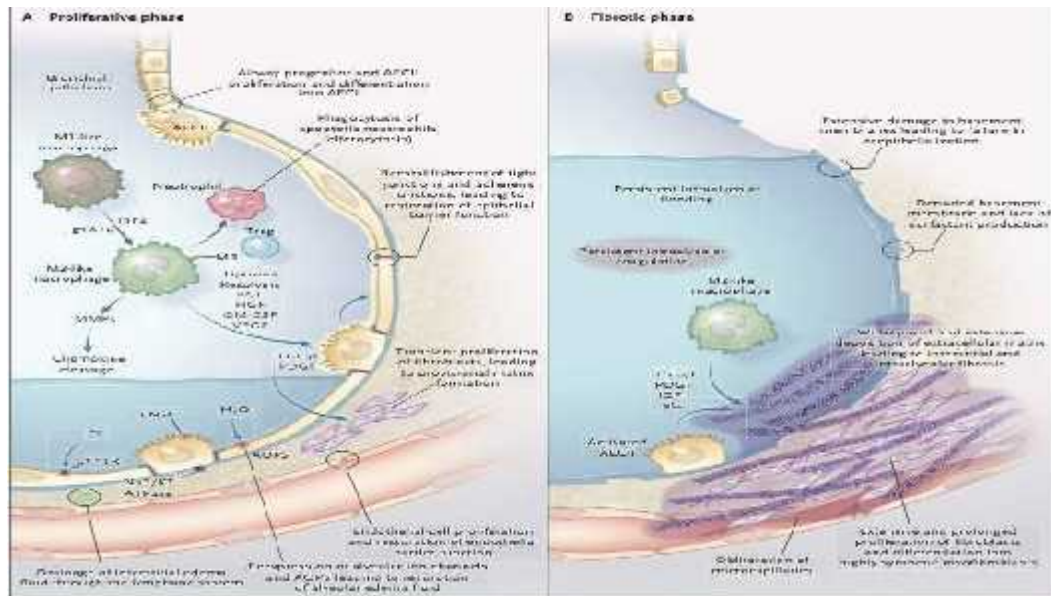
menyebabkan kesulitan dalam mekanisme perbaikan paru dan menyebabkan fibrosis. Kerusakan pada fase akut terjadi pengelupasan sel epitel bronkial dan alveolar, diikuti dengan pembentukan membran hialin yang kaya protein pada membran basal epitel. Neutrofil memasuki endotel kapiler yang rusak dan jaringan interstitial berisi cairan.



Gambar 8. Fase Eksudatif pada ARDS (Thomson B, 2017)

Keberadaan mediator anti inflamasi, *interleukin-1-receptor antagonists*, *soluble tumor necrosis factor receptor*, auto antibodi yang melawan IL-8 dan IL-10 menjaga keseimbangan alveolar. Perubahan patofisiologi yang terjadi pada ARDS adalah edema paru interstitial dan penurunan kapasitas residu fungsional (KRF) karena atelektasis kongestif difus. Kerusakan endotel kapiler atau epitel alveoli atau keduanya pada ARDS menyebabkan peningkatan permeabilitas membran alveoli-kapiler (terutama sel pneumosit tipe I) sehingga cairan kapiler keluar dan berkumpul didalam jaringan interstitial, jika telah melebihi kapasitasnya akan masuk ke dalam rongga alveoli (*alveolar flooding*) sehingga alveoli menjadi kolaps (mikroatelektasis) dan *compliance* paru akan lebih menurun. Keluarnya cairan yang banyak mengandung protein dan sel darah merah akan mengakibatkan perubahan tekanan osmotik. Cairan bercampur dengan cairan alveoli dan merusak surfaktan sehingga paru menjadi kaku, keadaan ini akan memperberat atelektasis yang telah terjadi. Mikroatelektasis akan menyebabkan *shunting* intrapulmoner, ketidakseimbangan (*mismatch*) ventilasi-perfusi (VA/Q) dan menurunnya KRF, semua ini akan menyebabkan terjadinya hipoksemia berat dan progresivitas yang ditandai dengan pernapasan cepat dan dalam. *Shunting* intrapulmoner menyebabkan curah jantung akan menurun 40%. Hipoksemia diikuti asidemia, mulanya karena pengumpulan asam laktat selanjutnya merupakan pencerminan gabungan dari unsur metabolik maupun respiratorik akibat gangguan pertukaran gas. Penderita yang

sembuh dapat menunjukkan kelainan faal paru berupa penurunan volume paru, kecepatan aliran udara dan khususnya menurunkan kapasitas difusi.



Gambar 9. Fase Prolifertarif dan Fase Fibrotik pada ARDS (Thomson B, 2017)

Secara ringkas, terdapat 3 fase kerusakan alveolus pada ARDS yaitu:

1. Fase eksudatif : fase permulaan, cedera pada endothelium dan epitelium, inflamasi, dan eksudasi cairan. Terjadi 2-4 hari sejak serangan akut.
2. Fase prolifertarif : terjadi setelah fase eksudatif, ditandai dengan influks, proliferasi fibroblast, sel tipe II, dan miofibroblast, menyebabkan penebalan dinding alveolus dan perubahan eksudat perdarahan menjadi jaringan granulasi seluler/ membran hialin. Merupakan fase penentuan dimana cedera bisa mulai sembuh atau menjadi menetap, ada resiko terjadi *lung rupture* (pneumothorax).

3. Fase fibrotik/recovery : Jika pasien bertahan sampai 3 minggu, paru akan mengalami remodeling dan fibrosis. Fungsi paru berangsur-angsur membaik dalam waktu 6–12 bulan dan sangat bervariasi antar individu, tergantung keparahan cederanya.

Tabel 2. *The Paediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC).* (Haque, I.U, 2020)

Age	Exclude patients with peri-natal related lung disease			
Timing	Within 7 days of known clinical insult			
Origin of Edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload			
Chest Imaging	Chest imaging findings of new infiltrate(s) consistent with acute pulmonary parenchymal disease			
Oxygenation	Non Invasive mechanical ventilation	Invasive mechanical ventilation		
	PARDS (No severity stratification)	Miild	Moderate	Severe
	Full face-mask bi-level ventilation or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ² PF ratio ≤ 300 SF ratio ≤ 264 ¹	$4 \leq OI < 8$ $5 \leq OSI < 7.5$ ¹	$8 \leq OI < 16$ $7.5 \leq OSI < 12.3$ ¹	$OI \geq 16$ $OSI \geq 12.3$ ¹
Special Populations				
Cyanotic Heart Disease	Standard Criteria above for age, timing, origin of edema and chest imaging with an acute deterioration in oxygenation not explained by underlying cardiac disease. ³			
Chronic Lung Disease	Standard Criteria above for age, timing, and origin of edema with chest imaging consistent with new infiltrate and acute deterioration in oxygenation from baseline which meet oxygenation criteria above. ³			
Left Ventricular dysfunction	Standard Criteria for age, timing and origin of edema with chest imaging changes consistent with new infiltrate and acute deterioration in oxygenation which meet criteria above not explained by left ventricular dysfunction.			

Keterangan:

OI: $FiO_2 \times \text{Mean Airway Pressure} \times 100 / PaO_2$

OSI: $FiO_2 \times \text{Mean Irway Pressure} \times 100 / SpO_2$

II.2.2 GnGA

Gangguan ginjal akut (GnGA) atau *acute kidney injury* (AKI) awalnya disebut gagal ginjal akut yang ditandai dengan beberapa kelainan termasuk peningkatan kreatinin serum dan nitrogen urea darah, kelainan elektrolit, asidosis, dan kesulitan dalam tatalaksana cairan (Andreoli, 2009).

GnGA merupakan masalah umum pada anak-anak yang dirawat di rumah sakit, terutama yang membutuhkan perawatan intensif dan merupakan faktor risiko independen peningkatan mortalitas dan morbiditas yang berat. Selain itu beberapa penelitian jangka panjang telah menilai risiko penyakit ginjal kronis (CKD) pada anak-anak yang mengalami episode GnGA seperti di Kanada : 46,8% diidentifikasi memiliki risiko CKD antara 1 tahun dan 3 tahun setelah episode GnGA (McCaffrey J dkk, 2017).

Secara klasik GnGA didefinisikan sebagai penurunan akut laju filtrasi glomerulus yang menyebabkan peningkatan kreatinin serum. Namun, peningkatan kreatinin dapat terjadi hingga 48 jam setelah kerusakan ginjal terjadi. Meskipun demikian perubahan kreatinin tetap menjadi standar emas dalam mendiagnosis GnGA. Pengembangan 2 sistem definisi GnGA pada anak yaitu : perubahan kreatinin, perkiraan kreatinin *clearance*, atau produksi urin. Pertama: kriteria *the pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage* (RIFLE) yang merupakan modifikasi dari kriteria dewasa yang serupa. Kedua : definisi *the Acute Kidney Injury Network* (AKIN), bergantung pada peningkatan kreatinin serum dibanding sebelumnya. Ketiga: *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) mengidentifikasi tahapan GnGA berdasarkan perubahan kreatinin serum dibanding kreatinin serum dasar atau luaran urin. Kreatinin serum dasar didefinisikan sebagai nilai kreatinin serum terendah dalam 3 bulan sebelumnya dan menghitung laju filtrasi glomerulus (LFG) menggunakan rumus Schwartz. Jika tidak ada data kreatinin serum dasar

sebelumnya disarankan untuk menggunakan nilai kreatinin serum dasar yang diperkirakan 120mL/min/1,73m². Saat ini, dalam praktik dan penelitian, *pediatric* RIFLE dan kriteria AKIN yang dimodifikasi paling sering digunakan dalam mendefinisikan GnGA pada anak.(Selewski 2014, Lameire dkk 2017, Ciccia and Devarajan 2017).

Tabel 3. Kriteria gangguan ginjal akut (GnGA)

Kriteria	RIFLE		AKIN		KDIGO	Urine output*
	Definisi kreatinin	Kriteria	Definisi kreatinin	Kriteria	Definisi kreatinin	
<i>Risk</i>	Peningkatan 1,5 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau penurunan GFR 25%	Stadium 1	Peningkatan 0.3mg / dL atau 1.5 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr dalam waktu 48 jam	Stadium 1	0.3mg / dL meningkat dalam 48 jam atau 1,5–1,9 kali lipat dari <i>baseline</i> dalam 7 hari	<0,5 mL / kg / jam selama > 6 jam
<i>Injury</i>	Peningkatan 2 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau penurunan GFR 50%	Stadium 2	Peningkatan 2 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr	Stadium 2	2.0–2.9 kali lipat dari <i>baseline</i> dalam 7 hari	<0,5 mL / kg / jam selama 12 jam
<i>Failure</i>	Peningkatan 3 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau meningkat menjadi 4mg / dL atau penurunan GFR 75%	Stadium 3	Peningkatan 3 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau meningkat menjadi 4.0mg / dL dengan peningkatan akut >0.5mg / dL atau inisiasi RRT	Stadium 3	3 kali dasar dalam 7 hari atau meningkat menjadi 4.0mg / dL dengan peningkatan akut > 0.5mg / dL atau inisiasi RRT	<0,3 mL / kg / jam selama 24 jam atau anuria selama > 12 jam

RIFLE: *risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*; AKIN: *acute kidney injury network*; KDIGO: *kidney disease improving global outcomes*; SCr: *serum creatinine*; GFR: *glomerular filtration rate*; RRT: *renal replacement therapy*.

*Kriteria *urine output* sama dengan tiga definisi.

Sumber : Shin dkk, 2016

Tabel 4. Kriteria pRIFIE GnGA pada anak

Kategori	Kadar e-CCL	Kadar UO
Risk	Penurunan 25%	UO <0,5 mL/KgBB/jam 8 jam
Injury	Penurunan 50%	UO <0,5 mL/KgBB/jam 16 jam
Failure	Penurunan 75% atau <35 mL/min/1,73m ²	UO <0,3 mL/KgBB/jam >24 jam atau anuria >12 jam
Loss	Penurunan fungsi ginjal menetap selama >4 minggu	
ESRD	Penurunan fungsi ginjal menetap selama >3 bulan	

e-CCL, *estimated creatinine clearance*; UO, *urine output*; ESRD, *end stage renal disease*.

Sumber : Restrepo, dkk, 2012

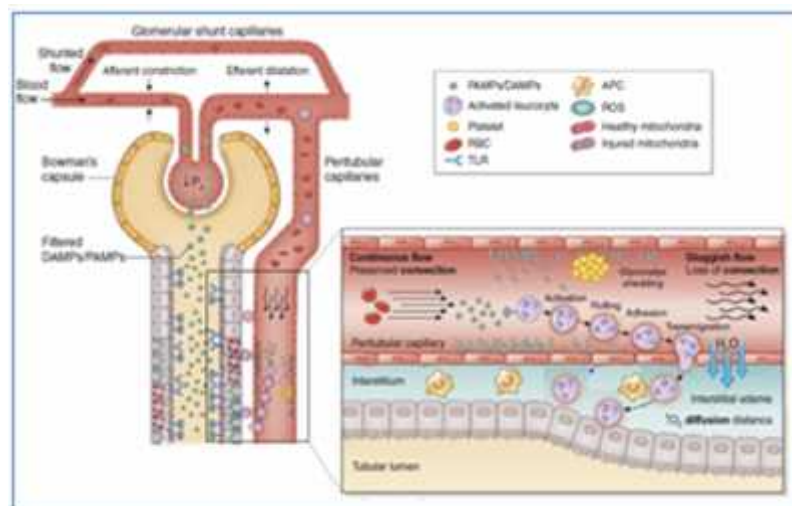
Sistem klasifikasi baru kriteria RIFLE (*R risk renal dysfunction, I injury, F failure, L loss of kidney function, and E end-stage renal disease*) telah diusulkan sebagai klasifikasi standar GnGA pada orang dewasa dan telah diadaptasi untuk pasien anak-anak. Penggunaan *Pediatric* RIFLE (pRIFLE) dalam klasifikasi GnGA lebih baik dan mencerminkan perjalanan GnGA pada anak-anak di ICU. Kriteria pRIFLE menunjukkan tiga stadium disfungsi renal dengan dasar kreatinin serum yang merefleksikan penurunan LFG disertai durasi dan beratnya penurunan produksi urin. Dengan kriteria RIFLE, klinisi dapat menentukan stadium kerusakan ginjal yang masih dapat dicegah, keadaan telah terjadi kerusakan ginjal, ataupun telah terjadi gagal ginjal (Srisawat dkk, 2010).

Hipoperfusi baik di tingkat mikrosirkulasi dan atau sistemik, apoptosis yang dimediasi oleh agen infeksi atau sitokin yang dilepaskan sebagai respon terhadap infeksi. Sepsis yang berlanjut dan semakin memburuk dapat menimbulkan syok dan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal. (Cho, 2016).

Penurunan perfusi ginjal memicu pelepasan renin oleh sel juxtaglomerular pada arteriol, selanjutnya terjadi peningkatan angiotensin I yang akan dikonversi oleh *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) menjadi *angiotensin* II yang mempunyai efek vasokonstriksi pada otot polos arteriol dan memicu zona glomerulosa korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium dan air di tubulus proksimal dan meningkatkan volume intravaskular. Stimulasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAA) menyebabkan penurunan LFG dan retensi natrium dan air. Selanjutnya akan terjadi oligouri dan peningkatan kreatinin serum (Endre, 2011).

Paradigma GnGA selain penurunan global aliran darah ke ginjal juga sekunder dari nekrosis tubular akut. Penyebab utama GnGA berupa sepsis, operasi mayor, gagal jantung, dan hipovolemia berhubungan dengan hipoperfusi dan syok, serta cedera iskemik dapat menyebabkan kematian sel yang luas seperti nekrosis tubular akut. Namun semakin jelas bahwa cedera iskemia-reperfusi bukan merupakan satu-satunya mekanisme pada GnGA, tetapi lebih kompleks. Mekanisme konsisten selama cedera organ sepsis adalah inflamasi, disfungsi mikrosirkulasi dan *reprogramming of metabolism*. Respon inflamasi adalah mekanisme pertahanan utama pejamu dari invasi patogen. Selama sepsis, mediator inflamasi termasuk DAMPs dilepas ke dalam kompartemen intravaskular. Molekul-molekul ini berikatan dengan TLRs yang terdapat pada permukaan membran sel imun, memulai sinyal kaskade *downstream* yang

akan dihasilkan dalam sintesis dan pelepasan molekul proinflamasi. Sel epitel tubulus ginjal (TECs) juga mengekspresikan reseptor TLRs terutama TLR2 dan TLR4. Ketika terjadi kerusakan atau terpapar PAMPs yang disaring oleh glomerulus atau melalui kapiler peritubulus di sekitarnya, TECs di bagian proksimal menunjukkan peningkatan stres oksidatif, produksi *reactive oxygen species* dan cedera mitokondria. TECs juga memberi sinyal menonaktifkan fungsi sel sekitar untuk meminimalkan kematian sel. Selain itu terjadi peningkatan infiltrasi monosit dalam glomerulus dan masuk ke area peritubulus.



Gambar 10. Perubahan mikrosirkulasi dan inflamasi pada GnGA (Peerapornratana dkk, 2019)

II.3. Hubungan IL-6, GnGA dan ARDS pada COVID-19

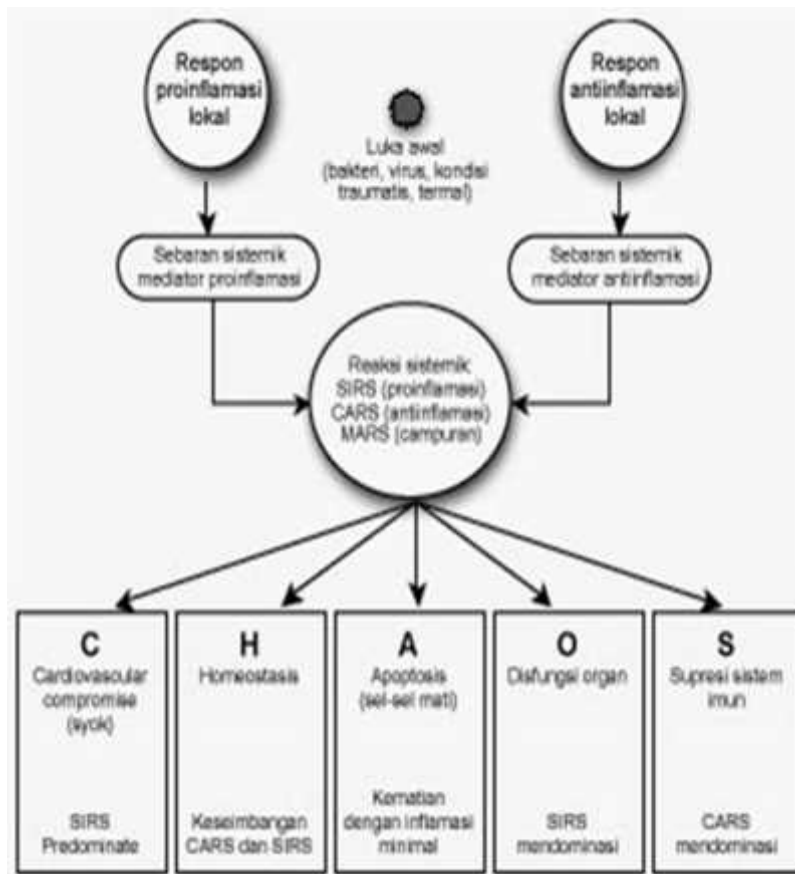
Setelah infeksi SARS-CoV-2 terjadi disregulasi respons inflamasi, infiltrasi neutrofil, monosit, dan makrofag, serta pelepasan sitokin dan kemokin inflamasi yang tidak terkontrol diperhitungkan sebagai faktor

penting dalam perkembangan pneumonia berat, sindrom gangguan pernapasan akut (Abbasifard M, 2020).

Sitokin sangat penting dalam mengatur respons imunologis dan inflamasi. Di antara sitokin, IL-6 sangat penting karena efek pleiotropiknya. Interleukin 6 (IL-6), diproduksi secara cepat dan transient sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan, berkontribusi pada pertahanan inang melalui stimulasi respons fase akut, hematopoiesis, dan reaksi imun. IL-6 disintesis dalam lesi lokal pada tahap awal inflamasi, lalu bergerak ke hati melalui aliran darah, diikuti oleh induksi cepat berbagai protein fase akut. IL-6 mempromosikan diferensiasi spesifik sel T CD4+ naif, sehingga melakukan fungsi penting dalam menghubungkan respon imun bawaan dengan respon imun yang didapat (Tanaka T, 2014)

Mediator inflamasi terdiri dari mediator proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 dan mediator anti inflamasi terdiri dari IL-4, IL-10 dan IL-13. Bila mediator proinflamasi lebih dominan maka menjadi lebih berat dan cenderung terjadi syok sepsis. Apabila mediator anti inflamasi lebih dominan efeknya dari mediator proinflamasi akan terkompensasi terjadi keadaan yang disebut *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* (CARS). Apabila efek mediator proinflamasi dan anti inflamasi seimbang maka tubuh dalam keadaan homeostasis disebut *Mixed Antagonist Response Syndrome* (MARS). MARS adalah gambaran respon imun dalam keadaan seimbang yang berarti respon imun dalam keadaan

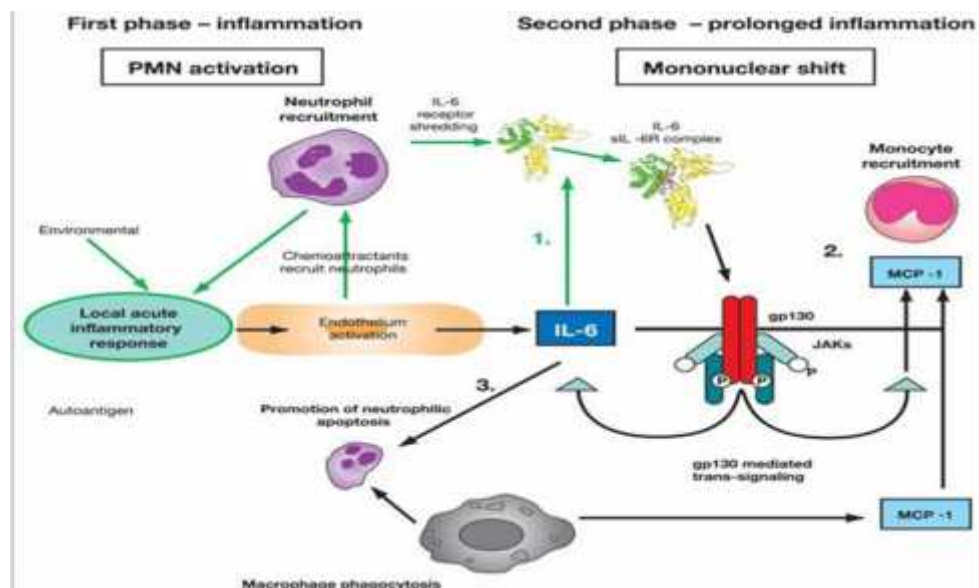
homeostasis. Hal ini sesuai dengan respon imun, yaitu suatu usaha untuk membuat kondisi tubuh dalam keadaan Homeostasis (Tanaka T, 2014)



Gambar 11. Konsep patogenesis sepsis (dikutip dari Bone dkk,1997)

Pada dasarnya, sitokin dikategorikan berdasarkan respon fungsionalnya, yaitu sitokin T helper 1 (Th1) yang bertanggung jawab pada infeksi yang menghasilkan respon imun *cell mediated*, dan sitokin T helper 2 (Th2) yang menghasilkan respon imun *antibody mediated*. Sitokin Th1 sebagian besar adalah sitokin proinflamasi, sedangkan sitokin Th2 sebagian besar adalah sitokin antiinflamasi. Sitokin proinflamasi berfungsi meningkatkan sistem imun saat antigen terdeteksi atau pada kondisi stres seluler. Sebaliknya, sitokin antiinflamasi berfungsi meredakan dan

memodulasi meningkatnya respon imun agar kembali ke kondisi homeostasis setelah infeksi teratasi. Bila sampai 24 jam paparan mikroorganisme, produksi sitokin kurang diimbangi oleh sitokin anti inflamatori maka akan terjadi ketidakseimbangan. Pada situasi ini, infeksi menyebar ke seluruh tubuh, muncul inflamasi sistemik dan penderita jatuh ke sepsis. Dalam 24-48 jam dari paparan mikroorganisme, karena pengaruh berbagai mediator dan sitokin, serta ROS, menyebabkan endotel semakin tertekan, dinding vaskuler kehilangan fungsi dan elastisitasnya, jantung mengalami disfungsi miokard, secara klinis akan muncul pertanda syok septik (Nasronuddin, 2011).



Gambar 12. Peranan IL-6 pada sistem imun. (Gabay C, 2006)

Penelitian menunjukkan bahwa IL-6, bersama dengan TNF- dan IL-1 , dapat mempengaruhi banyak komponen dan respon imun pada infeksi virus, khususnya peran IL-6 pada pasien dengan COVID19. Peningkatan ekspresi IL-6 pada beberapa infeksi virus, seperti COVID-19,

menyebabkan beberapa kerusakan pada jaringan paru-paru dan menyebabkan perkembangan infeksi. Badai sitokin, bersama dengan infiltrasi sel imun seperti neutrofil dan monosit, khususnya pada infeksi pernapasan virus seperti influenza, SARS, dan COVID-19, juga dapat menyebabkan cedera paru yang disebabkan oleh inflamasi. Dalam kasus yang terinfeksi dengan SARS-CoV-2, badai sitokin juga dapat menyebabkan gagal organ multipel dan akhirnya menyebabkan kematian (Abbasifard M, 2020).

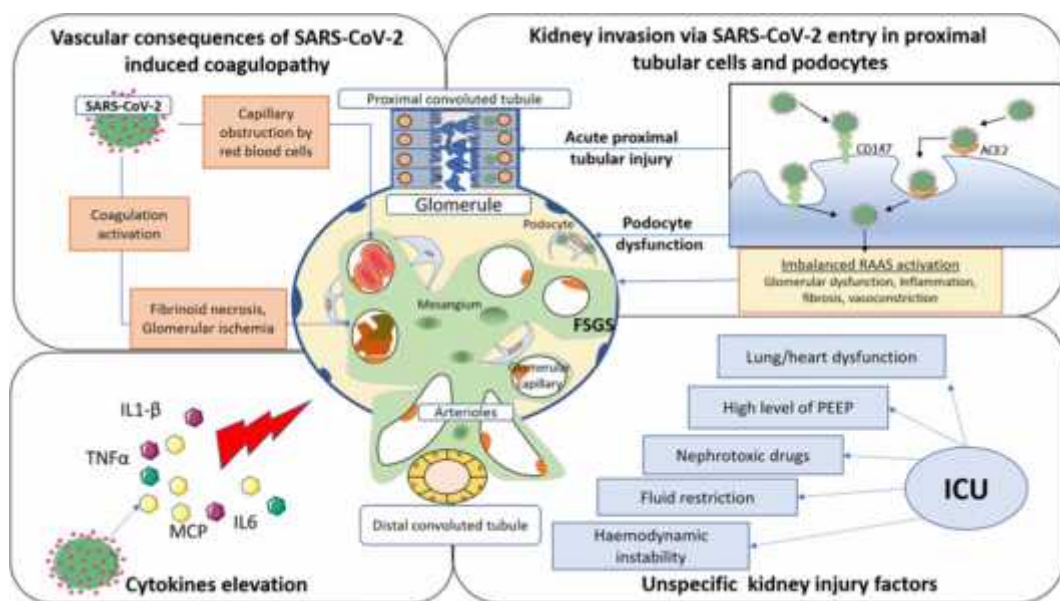
Pada penelitian yang dilakukan oleh Soraya dkk, menunjukkan yang memperkuat dugaan sebelumnya bahwa badai sitokin, yang ditunjukkan oleh sirkulasi IL-6 yang berlebihan, merupakan mekanisme yang mungkin untuk perkembangan COVID-19 dan bahwa kaskade inflamasi agresif ini lebih kecil kemungkinannya terjadi pada anak-anak. Temuan ini juga menekankan bahwa IL-6 lebih baik mencerminkan beratnya presentasi klinis COVID-19 dan relatif lebih konsisten dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya seperti C-reactive protein (CRP) (Soraya GV, 2020).

Pemahaman patofisiologis GnGA terkait COVID-19 masih harus dijelaskan. Pengetahuan saat ini menunjukkan mekanisme yang tidak spesifik, tetapi juga lebih banyak mekanisme spesifik COVID-19 seperti cedera virus langsung melalui reseptornya (ACE2) yang sangat diekspresikan di ginjal, RAAS yang tidak seimbang, peningkatan sitokin pro-inflamasi yang ditimbulkan oleh infeksi virus dan trombosis mikrovaskuler.

Pertama, sebagian besar pasien COVID-19 dengan GnGA memiliki komorbiditas yang sering. Karena kondisi tersebut, pasien sering dirawat dengan obat-obatan yang mengganggu pengaturan aliran ginjal, seperti ACE inhibitor. Hal ini bisa menjadi penting, karena banyak pasien mengalami demam berkepanjangan, takipnea dan masalah gastro-intestinal, yang dapat menyebabkan hipovolemia dan GnGA pra-ginjal berikutnya. Namun, sampai saat ini, tidak ada penelitian yang melaporkan data spesifik tentang status volume pada saat masuk rumah sakit dan kami hanya dapat mengasumsikan peran faktor-faktor ini dalam onset GnGA. Nefrotoksisitas juga mungkin terlibat. Media kontras radiografi yang digunakan untuk menyelidiki kejadian tromboemboli (khususnya emboli paru) mungkin berperan dalam onset GnGA. Obat nefrotoksik juga dapat berperan dalam perkembangan GnGA, terutama antibiotik, terapi antivirus, atau pengobatan simptomatik.

Kedua, mekanisme lain dapat berkontribusi pada perkembangan GnGA pada pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), yang merupakan penyebab utama masuknya pasien dengan infeksi Covid-19 yang parah. Penurunan pertukaran gas dan hipoksemia berat telah dikenali sebagai faktor yang berhubungan dengan GnGA pada pasien dengan ARDS. Dalam serangkaian kasus 1591 pasien yang dirawat di ICU selama tahap awal wabah di Lombardy, Grasselli et al. melaporkan bahwa hipoksemia berat (dengan median PaO₂ / FiO₂ pada 160 mmHg saat masuk ICU) sering terjadi. Gangguan hemodinamik

seperti peningkatan tekanan vena sentral, peningkatan tekanan intra-toraks atau kelebihan volume juga dapat menyebabkan inisiasi GnGA. Meskipun ada bukti klinis yang rendah, beberapa studi fisiologis menunjukkan bahwa tekanan intra-toraks yang tinggi dan PEEP dapat mempengaruhi output urin dan filtrasi glomerulus. Ada bukti yang terkumpul bahwa pasien COVID-19 yang parah mengalami peningkatan tingkat sitokin inflamasi. Sitokin ini dapat berpartisipasi untuk GnGA pada pasien COVID-19, dengan berinteraksi dengan sel residen ginjal dan menyebabkan disfungsi endotel dan tubular. Misalnya, TNF- dapat mengikat langsung ke reseptor sel tubular, memicu jalur reseptor kematian apoptosis (Gabarre, 2020).



Gambar 13. Mekanisme cedera ginjal akut (GnGA) selama infeksi Covid-19 dan sindrom pernapasan akut berat. TNF- , tumor necrosis factor alpha; IL-6, interleukine 6; IL-1 , interleukin 1; MCP1, monocyte chemoattractant protein 1; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; PEEP, positive end-expiratory pressure; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ICU, intensive care unit (Gabarre, 2020).

Covid-19 dapat menembus sel tubulus proksimal dengan menghubungkan dengan ACE2 dan CD147, serta di podosit, dengan menghubungkan dengan ACE2. Masuknya virus mungkin bertanggung jawab atas disfungsi podosit, yang menyebabkan penyakit glomerulus seperti glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS), dan cedera tubulus proksimal akut yang menyebabkan nekrosis tubular. Covid-19 bertanggung jawab atas aktivasi RAAS yang tidak seimbang yang memicu disfungsi glomerulus, fibrosis, vasokonstriksi, dan peradangan. Infeksi Covid-19 juga memicu aktivasi koagulasi, yang menyebabkan cedera vaskular ginjal seperti glomeruli iskemik dan nekrosis fibrinoid. Obstruksi kapiler glomerulus oleh sel darah merah juga telah dilaporkan selama infeksi Covid-19. Peningkatan sitokin yang diinduksi oleh infeksi Covid-19 yang parah juga dapat berperan dalam pembentukan G_nGA. Akhirnya, faktor tidak spesifik yang berhubungan dengan manajemen unit perawatan intensif (ICU) dapat memperburuk cedera ginjal (Gabarre, 2020).

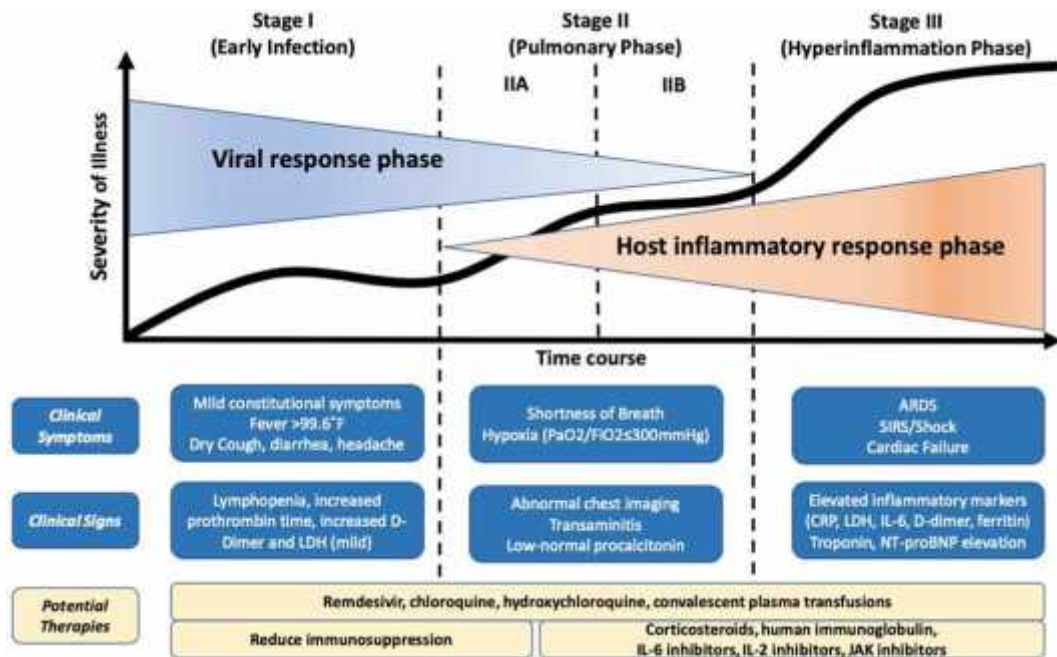
Angiotensin conversion enzyme 2 (ACE2) adalah homolog ACE yang mengubah angiotensin II menjadi angiotensin 1-7, yang mengurangi vasokonstriksi terkait sistem renin-angiotensin. Ada 2 bentuk ACE2: ACE2 larut dan ACE2 terikat membran. Covid-19 berikatan dengan ACE2 pada membran sel dari sel inang. Masuknya sel virus corona bergantung pada pengikatan protein lonjakan virus (S) ke reseptor seluler dan protein S yang dipasok oleh protease sel inang. Oleh karena itu, invasi sel

bergantung pada ekspresi ACE2 dan juga keberadaan protease TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2), yang mampu membelah protein spike virus. Di ginjal, ACE2 diekspresikan dalam brush border apikal tubulus proksimal serta podosit. Dalam sel endotel ginjal, hanya ACE yang diekspresikan tanpa ACE2 yang terdeteksi. Data sekuensing RNA jaringan manusia baru-baru ini menunjukkan bahwa ekspresi ACE2 di ginjal hampir 100 kali lipat lebih tinggi daripada di jaringan paru. TMPRSS2 juga telah terdeteksi di ginjal dan lebih khusus lagi di tubulus proksimal. Baru-baru ini, Wang dkk. menemukan bahwa SARS-CoV-2 menginvasi sel inang melalui rute baru protein spike CD147. CD147 adalah glikoprotein transmembran yang diekspresikan di mana-mana dan sangat diekspresikan pada sel epitel tubular proksimal dan sel inflamasi serta telah terlibat dalam berbagai penyakit ginjal (Gabarre, 2020).

COVID-19 berat merupakan pneumonia virus dari infeksi Covid-19 dengan sindrom pernapasan akut parah yang mengarah ke ARDS. Manifestasinya dapat dilihat sebagai kombinasi dari dua proses, yaitu pneumonia virus dan ARDS. ARDS berkembang pada 42% pasien yang datang dengan COVID-19 pneumonia, dan 61-81% dari mereka yang memerlukan perawatan intensif. COVID-19 ARDS mengikuti perjalanan waktu yang dapat diprediksi selama beberapa hari, dengan waktu median untuk intubasi 8,5 hari setelah onset gejala pada pasien-pasien di Singapura. Oleh karena itu, penting untuk memantau pasien untuk perkembangan ARDS saat infeksi COVID-19 mereka berlanjut. Kecepatan

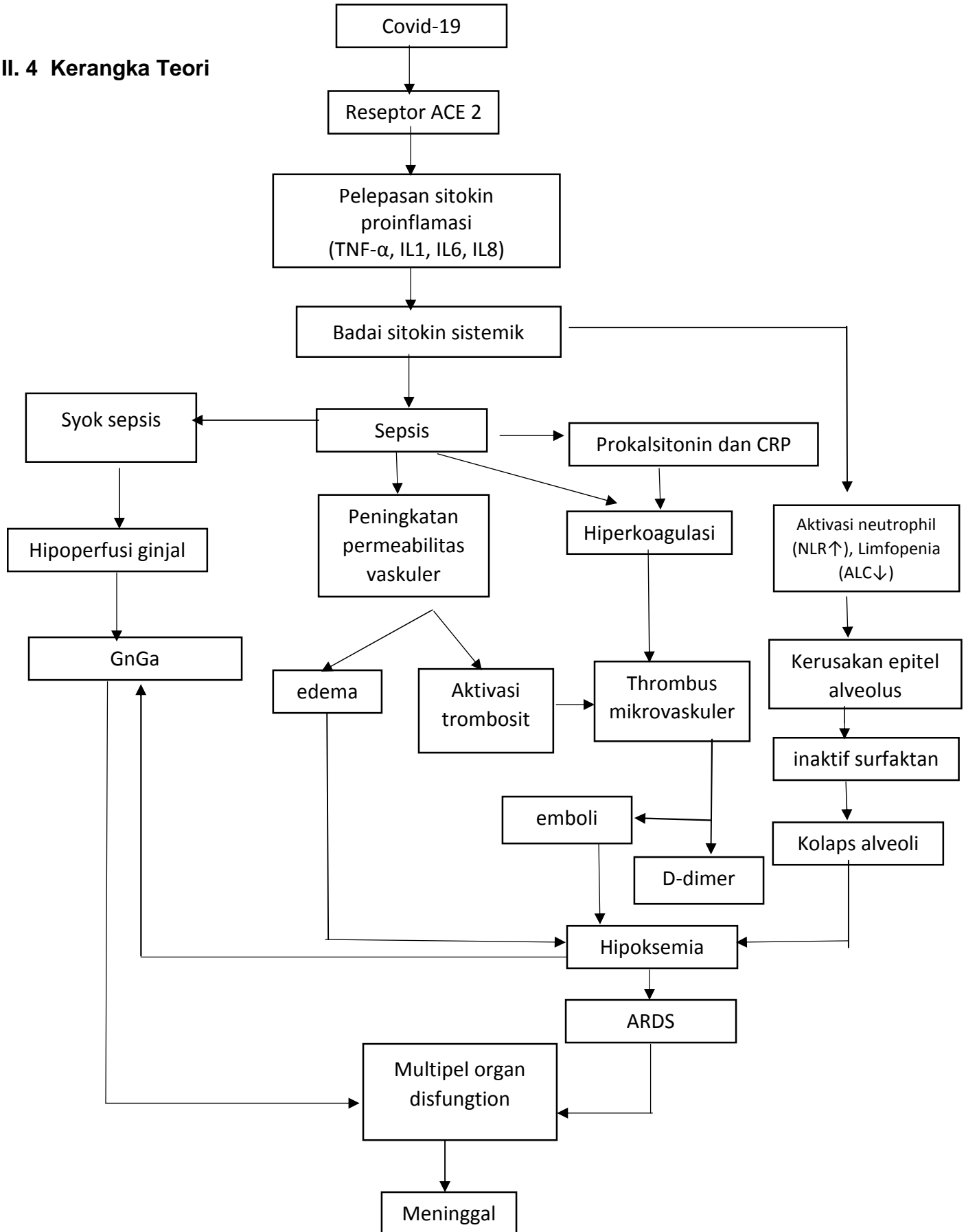
pernapasan dan SpO₂ adalah dua parameter penting untuk menilai kondisi klinis pasien dan memungkinkan pengenalan dini ARDS. Seorang pasien yang memenuhi salah satu dari kondisi berikut mungkin memiliki penyakit yang parah dan memerlukan evaluasi lebih lanjut: frekuensi pernapasan ≥ 30 napas / menit; SpO₂ < 92%; dan PaO₂ / FiO₂ < 300 mmHg (Gibson P, 2020).

Infeksi COVID-19 yang berat ditandai dengan respons proinflamasi masif atau badai sitokin yang menyebabkan ARDS dan disfungsi multi-organ (MODS). Usia dikaitkan dengan peningkatan sitokin proinflamasi yang mengatur fungsi neutrofil dan berkorelasi dengan keparahan ARDS. COVID-19 ARDS tampaknya memiliki luaran yang lebih buruk daripada ARDS karena penyebab lain. Kematian di unit perawatan intensif dan rumah sakit akibat ARDS tipikal adalah 35,3% (95% CI, 33,3–37,2%) dan 40,0% (95% CI, 38,1–42,1%). Untuk COVID-19 ARDS, mortalitas berkisar antara 26 % dan 61,5% jika pernah dirawat dalam perawatan kritis, dan pada pasien yang menerima ventilasi mekanis, mortalitas dapat berkisar antara 65,7% hingga 94% (Gibson P, 2020).

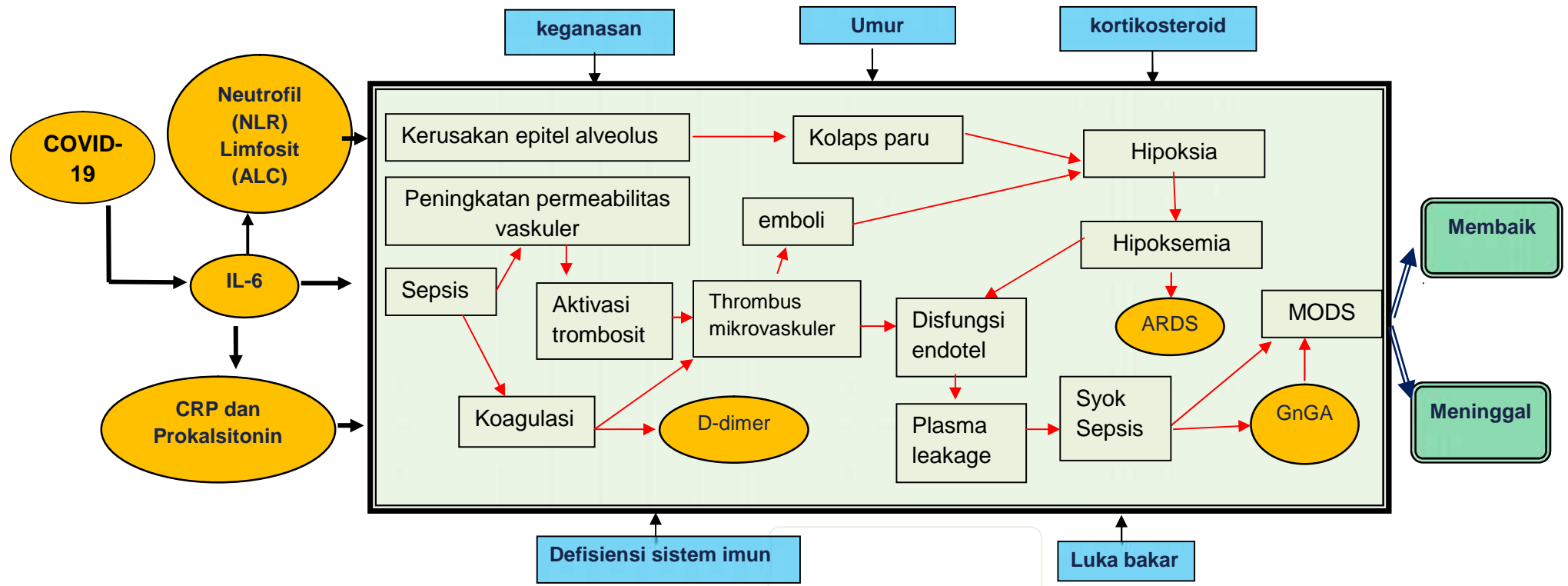


Gambar 14. Fase infeksi Covid-19 terhadap respon tubuh (Lima, 2020)

II. 4 Kerangka Teori



BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan :

Variabel bebas

Variabel kendali

Hubungan variabel bebas

Hubungan variabel kendali

Variabel tergantung

Hubungan variabel tergantung

Hubungan variabel random

Variabel antara

Hubungan variabel antara