

**KARYA AKHIR**

**KADAR TNF- $\alpha$  UNTUK MEMPREDIKSI LUARAN PASIEN  
COVID 19 PADA ANAK**

**TNF- $\alpha$  LEVELS TO PREDICT OUTCOME OF COVID 19  
IN CHILDREN**

**MIN AYATINA  
C105 18 005**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

# **KADAR TNF- $\alpha$ UNTUK MEMPREDIKSI LUARAN PASIEN COVID 19 PADA ANAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**MIN AYATINA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**KADAR TNF- $\alpha$  UNTUK MEMPREDIKSI LUARAN  
PASIEN COVID-19 PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh:

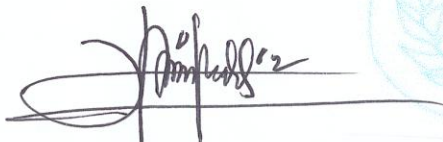
**MIN AYATINA**  
NIM: C105181005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 25 Juli 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

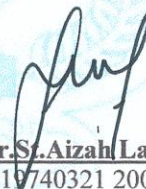
Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



dr. Amiruddin L, Sp.A(K)  
NIP. 19621230 199703 1 002



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. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Min Ayatina

Nomor Mahasiswa : C105181005

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, 25 Juli 2023

Yang menyatakan,



Min Ayatina

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **dr.Amiruddin L, SpA (K)**. sebagai pembimbing materi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan karya akhir ini. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, SpA(K)** selaku pembimbing metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan, yaitu **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, SpA(K), dr. Rahmawati, M.Kes, SpA (K), dan dr. Jusli, M.Kes, SpA (K)**. Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada:

1. Rektor, Direktur Program Pascasarjana, dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan, arahan, dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta Bapak dan Ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Unhas, dan Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
6. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

7. Kedua orang tua saya tercinta bapak Badri (Alm) dan ibu Rusitah A. MDkeb, serta mertua saya bapak Drs. Supramono M.Pd dan ibu Dra. Sutatik M.Pd yang senantiasa berdoa sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan, saudara saya Mayor Laut Pelaut Bani safangat, Lettu Infantri Muiz Arrazaq, Yusuf Panjiantariksa dan Yusuf Kuntioaji serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.
8. Suami tercinta dan tersayang, **Mayor Tek Yusuf Panduwidargo** dan anak saya tersayang **Kaysan Yusuf R.A** atas doa, pengertian, pengorbanan, dan kesabarannya dalam mendampingi penulis selama menjalani pendidikan serta dengan penuh kasih sayang selalu memberikan dorongan moril kepada penulis, menjadi penyemangat dan sumber inspirasi selama menjalani proses pendidikan.
9. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman seangkatan **Cikicikibumbang *extra hepatic*** Juli 2018 atas bantuan dan kerjasama yang menyenangkan, berbagai suka duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di masa mendatang, tak lupa pula penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan

dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 26 Juli 2023

Min Ayatina



## ABSTRAK

MIN AYATINA. *Kadar TNF -  $\alpha$  sebagai Prediktor Luaran Penderita COVID-19 pada Anak* (dibimbing oleh Amiruddin L. dan St. Aizah Lawang).

COVID-19 merupakan infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh coronavirus. *Acute respiratory distress syndrome* terjadi sebagai akibat dari *respon* inflamasi sistemik akut yang disebabkan badai sitokin yang ditunjukkan oleh sirkulasi TNF-  $\alpha$  yang berlebihan pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar TNF-  $\alpha$  sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif yang dilakukan dari Januari 2023 sampai Juli 2023 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 TNF-  $\alpha$  dan parameter klinis sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara luaran penderita COVID-19 pada anak dan TNF-  $\alpha$  dengan nilai  $p < 0,05$ . Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kadar TNF-  $\alpha \geq 68,44$  pg/ml merupakan nilai prediktor terhadap luaran penderita COVID-19 pada anak dengan *odds ratio* (OR) sebesar 81 dengan IK 95% 19,468 – 337,010. Jadi, kadar TNF-  $\alpha$ , merupakan prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak.

Kata kunci : COVID-19, TNF-  $\alpha$ , luaran



## ABSTRACT

MIN AYATINA. *TNF-  $\alpha$  Level as a Predictor of Outcome for Children with COVID-19* (supervised by Amiruddin L and St. Aizah Lawang)

COVID-19 is a respiratory infection caused by coronavirus. Acute respiratory distress syndrome occurs as a result of an acute systemic inflammatory response caused by a cytokine storm which is indicated by an excessive TNF-  $\alpha$  circulation in COVID-19 patients. This study aims to analyze TNF- $\alpha$  level as a predictor of outcome for children with COVID-19. This method used was prospective cohort study from January 2023 to July 2023 in pediatric patients with COVID-19 that had been confirmed positive through PCR test (RNA-SARS-CoV-2 detected) aged one month to 18 years. Bivariate and multivariate analyses were conducted to show the relationship between TNF-  $\alpha$  level and clinical parameters as the predictors of outcomes for COVID-19 patients in children. The results show that there is a correlation between the outcomes of COVID-19 patients in children and TNF-  $\alpha$  with a p value  $<0.05$ . The results of statistical test show that TNF-  $\alpha$  level  $\geq 68.44$  pg/ml is a predictor value for the outcome of COVID-19 patients in children with an odds ratio (OR) of 81 with IK 95% 19.468-337.010. In conclusion, TNF-  $\alpha$  level is a predictor of outcome for COVID-19 patients in children.

Keywords: COVID-19, TNF-  $\alpha$ , outcome



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR .....	xi
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	4
I.3. Tujuan Penelitian .....	4
I.3.1. Tujuan Umum .....	4
I.3.2. Tujuan Khusus .....	4
I.4. Hipotesis .....	5
I.5. Manfaat Penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
II.1. COVID-19 .....	7
II.1.1 Definisi.....	7

II.1.2 Epidemiologi .....	8
II.1.3 Etiologi.....	9
II.1.4 Patogenesis.....	11
II.1.5 Manifestasi Klinis .....	15
II.1.6 Laboratorium .....	18
II.1.7 Diagnosis.....	23
II.1.8 Penatalaksanaan .....	25
II.1.9 Prognosis.....	32
II.2 TNF- $\alpha$ .....	32
II.3 ARDS.....	33
II.4 Hubungan Tnf- $\alpha$ dan ARDS pada COVID-19 .....	37
BAB III KERANGKA KONSEP.....	43
BAB IV METODE PENELITIAN.....	44
IV.1. Desain Penelitian.....	44
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	44
IV.3. Populasi Penelitian .....	44
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	45
IV.5. Perkiraan Besar Sampel.....	45
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	46
IV.6.1. Kriteria Inklusi .....	46
IV.6.2. Kriteria Eksklusi .....	46
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	47
IV.8. Cara Kerja .....	47
IV.8.1. Alokasi Subyek.....	47
IV.8.2. Cara Penelitian .....	47

IV.8.2.1. Prosedur Penelitian .....	48
IV.8.2.2. Prosedur Pemeriksaan .....	48
IV.8.2.3. Evaluasi Klinik dan Laboratorium .....	50
IV.8.2.4. Skema alur penelitian .....	51
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	52
IV.9.1. Identifikasi Variabel .....	52
IV.9.2. Klasifikasi Variabel .....	52
IV.9.2.1. Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran .	52
IV.9.2.2. Berdasarkan peran atau fungsi kedudukannya....	52
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	52
IV.10.1. Definisi Operasional .....	55
IV.10.2. Kriteria Objektif .....	55
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data .....	58
IV.11.1. Karakteristik Sampel .....	58
IV.11.2. Analisis Univariat .....	58
IV.11.3. Analisis Multivariat .....	60
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>62</b>
V.1. Jumlah Sampel .....	62
V.2. Karakteristik Sampel .....	64
V.2.1. Hubungan Karakteristik Sampel penelitian dengan luaran ...	66
V.2.2. Hubungan Karakteristik Sampel dengan kadar TNF- $\alpha$ pada pasien COVID 19 .....	69
V.3. Hubungan TNF- $\alpha$ pada pasien dengan ARDS .....	74
V.3.1 Hubungan Kadar TNF- $\alpha$ pada pasien dengan ARDS .....	74
V.3.2. Penentuan titik potong kadar TNF- $\alpha$ terhadap Luaran .....	75

V.4. Hubungan TNF- $\alpha$ pada Luaran Pasien .....	81
V.4.1 Hubungan Kadar TNF- $\alpha$ pada Luaran pasien .....	81
V.4.2. Penentuan Titik potong kadar TNF $\alpha$ terhadap Luaran.....	82
V.5. Analisis Multivariat .....	87
BAB VI. PEMBAHASAN.....	90
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....	101
VII.1. Kesimpulan.....	101
VII.2. Saran .....	102
DAFTAR PUSTAKA .....	103

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Kriteria Diagnostik ARDS .....	17
Tabel 2	Nilai prognostik kadar TNF- $\alpha$ .....	59
Tabel 3	Karakteristik sampel penelitian.....	64
Tabel 4	Analisa perbandingan kadar TNF- $\alpha$ pada pasien COVID 19 .....	70
Tabel 5	Analisa perbandingan kadar TNF- $\alpha$ pada pasien COVID 19 dengan ARDS .....	75
Tabel 6	sensitivitas dan spesifitas dari masing-masing kadar TNF- $\alpha$ .....	77
Tabel 7	Nilai prognostik kadar TNF- $\alpha$ .....	80
Tabel 8	Analisa perbandingan kadar TNF- $\alpha$ pada pasien COVID 19 denganluaran .....	81
Tabel 9	sensitivitas dan spesifitas dari masing-masing kadar TNF- $\alpha$ .....	83
Tabel 10	Nilai prognostik kadar TNF- $\alpha$ .....	86
Tabel 11	Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap luaran pada anak dengan COVID-19 .....	87
Tabel 12	Hasil analisis regresi ganda logistic ke 2 faktor risiko terhadap luaran pada anak dengan COVID-19.....	88

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Gambaran molekuler virus Covid-19 (Rabi FA, 2020).....	10
Gambar 2	Ringkasan penyakit coronavirus. COVID-19 menunjukkan penyakit coronavirus 2019 (Zimmermann P, 2020).....	13
Gambar 3	(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 .....	13
Gambar 4	Patomekanisme Covid-19. Ab, antibodi monoklonal; ACE2, tnf- $\alpha$ 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 .....	15
Gambar 5	. Patomekanisme infeksi covid-19 (Risitano, 2020).....	36
Gambar 6	Kurva ROC.....	76
Gambar 7	Daerah titik potong kadar TNF- $\alpha$ .....	79
Gambar 8	Kurva ROC.....	82
Gambar 9	Daerah titik potong kadar TNF- $\alpha$ .....	85



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pemeriksaan Sampel .....	112
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua.....	113
Lampiran 3. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	114

## 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 Disease 2019
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	: C-Reaktif Protein
DAMPs	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
ELFA	: <i>Enzyme Linked Fluorescent Assay</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FDP	: <i>Fibrin Degradasi Produk</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
GgGA	: Gangguan ginjal akut
HFNC	: <i>High Flow Nasal Cannula</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
ICU	: Intensive Care Unit
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
Ig	: Immunoglobulin
IL-6	: Interleukin-6
INF- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
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>
RNA	: Ribonucleic Acid

---

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
ROC	: <i>Receiver Operator Curve</i>
RSI	: <i>Rapid Sequence Intubation</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WBC	: <i>With Blood Cel</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang Masalah

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan infeksi yang saat ini telah menjadi pandemi. Penyebaran COVID 19 terjadi sangat cepat. Gejala yang ditimbulkan mulai dari gejala ringan hingga menjadi gejala berat seperti terjadinya *acute respiratory disease* (Chaomin, et al, 2020; Marin BG, 2020). Gambaran klinis pasien anak dengan COVID-19 telah dilaporkan jauh lebih ringan daripada dewasa. Anak-anak yang terinfeksi COVID-19 biasanya memiliki prognosis yang baik, dengan  $\%c \{ \text{æ} \tilde{a} \} \wedge \acute{a}$  sebagai penipisan-potensial (Castagnoli, 2020; Zhou B, 2021). Meskipun demikian, bukti epidemiologis menunjukkan bahwa anak-anak lebih kecil kemungkinannya untuk berkembang menjadi COVID-19 yang parah daripada orang dewasa (Castagnoli, 2020). Leukopenia, limfopenia<sup>11</sup> dan peningkatan sitokin proinflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1 merupakan konsekuensi imunologis dari infeksi SARS-CoV-2 ini. Penelitian menunjukkan bahwa, TNF- $\alpha$  bersama dengan IL-6 dan IL-1 $\beta$ , dapat mempengaruhi banyak komponen dan respon imun pada infeksi virus, khususnya peran TNF- $\alpha$  pada pasien dengan COVID19.

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%. Angka kematian yang cukup tinggi adalah hal yang harus dicegah dengan deteksi dini dan tatalaksana yang cepat dan tepat (Erlina, 2020). Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO), pada tanggal 3 November 2021, terdapat 246.951.274 kasus konfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan 5.004.855 kematian. Wilayah Amerika memiliki kasus terkonfirmasi terbanyak, yaitu 93.711.700 kasus. Kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia masih terus bertambah. Berdasarkan laporan Kemenkes RI, pada 3 November 2021 tercatat 4.245.373 kasus konfirmasi dengan angka kematian 143.457. DKI Jakarta memiliki kasus terkonfirmasi kumulatif terbanyak, yaitu 861.700 kasus. Kasus COVID-19 terkonfirmasi di wilayah Makassar sebesar 48.571 kasus (Kemenkes RI, 2021).

Akumulasi sel imun di dalam paru tersebut juga dapat menyebabkan badai sitokin akibat produksi berlebih TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1 baik pada penderit SARS maupun COVID-19. Badai sitokin yang berkelanjutan akan meningkatkan risiko hiperpermeabilitas vaskuler, kegagalan multiorgan, dan kematian. Oleh karena itu, salah satu target terapi yang dikembangkan untuk kasus COVID-19 adalah dengan antisitokin atau dengan *imunomodulator*. Pada studi terbaru dikenali bahwa berbagai sitokin proinflamasi, terutama TNF- $\alpha$  berpengaruh terhadap respon pada infeksi (Nasrorudin, 2011). TNF- $\alpha$  menstimulasi leukosit dan endotel vaskular untuk melepaskan sitokin lain. TNF- $\alpha$  meningkatkan ekspresi molekul permukaan dan memperkuat adhesi neutrofil-endotel di tempat infeksi, meningkatkan

produksi *prostaglandin* dan *leukotrien*. Kadar TNF- $\alpha$  meningkat pada pasien yang mengalami infeksi COVID 19. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  mencetuskan berbagai gambaran sepsis, seperti demam, takikardia, takipneu, leukositosis, mialgia, dan somnolen. Respons sitokin proinflamasi yang berlebihan menyebabkan terjadinya kerusakan kapiler, iskemia jaringan, hipoksia jaringan, hipoksia seluler, dan akhirnya kerusakan organ (Nasronudin, 2011). Selain itu bila produksi TNF- $\alpha$  dalam jumlah yang besar dapat sehingga memicu terjadinya ARDS (Abbas, A.K., dan Lichtman, A. H., 2015). Apabila ekspresi TNF- $\alpha$  terus menerus berlangsung maka mortalitas penderita COVID 19 tak terhindarkan. 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).

Berdasarkan data-data diatas, peningkatan kadar TNF-  $\alpha$  tampaknya mencerminkan bahwa cedera dan kegagalan organ multipel mungkin memainkan peran yang lebih menonjol dalam patologi COVID-19 dalam mempengaruhi hasil klinis pada pasien dengan COVID-19 (Moradian.,2020). Maka, penelitian ini dianggap **penting** dilakukan untuk mengetahui apakah TNF-  $\alpha$  dapat digunakan untuk memprediksi luaran pasien anak dengan COVID-19. Bila kita dapat memprediksi luaran penderita covid 19 sejak awal, maka penderita tersebut dapat diterapi dengan lebih progresif, sehingga dapat menurunkan angka kematian penderita covid 19. Berdasarkan hal tersebut maka **perlu** pendekatan

untuk mengidentifikasi peran dan nilai prognostik dari parameter biologi yaitu TNF- $\alpha$  yang berhubungan dengan luaran penderita covid 19. Penelitian tentang parameter biologi pada covid 19 masih sangat terbatas, penelitian mengenai TNF- $\alpha$  untuk memprediksi luaran penderita covid 19 pada anak ini **belum pernah** dilakukan sebelumnya. Selain itu penelitian untuk mencari titik potong kadar TNF- $\alpha$  awal antara pasien covid 19 pada anak juga belum pernah dilakukan sebelumnya. Sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat

dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah kadar TNF - $\alpha$  dapat digunakan sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis kadar TNF- $\alpha$  sebagai prediktor luaran penderita COVID-19 pada anak.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar TNF-  $\alpha$  pasien COVID-19 pada anak.
2. Menghitung kejadian ARDS pada anak dengan COVID-19.



3. Membandingkan kadar rerata TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal
4. Membandingkan kejadian ARDS pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal.
5. Membandingkan kadar rerata TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID 19 yang ARDS dan tidak ARDS.
6. Menentukan nilai titik potong kadar TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19 yang hidup dan meninggal.
7. Menentukan nilai titik potong kadar TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19 yang ARDS dan tidak ARDS
8. Menentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, *area under curve* (AUC) *cut- off point* dan odds rasio kadar TNF- $\alpha$  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 TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19 yang ARDS dan tidak ARDS

#### **I.4. Hipotesis**

1. Nilai rerata kadar TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19 yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan anak dengan COVID-19 yang hidup.
2. Nilai rerata kadar TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19 yang ARDS lebih tinggi dibandingkan dengan anak dengan COVID 19 yang tidak ARDS.

## **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 TNF- $\alpha$  serta ARDS dalam menentukan luaran pada anak dengan COVID-19.
2. Memberikan informasi baru tentang kadar TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19.
3. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang patomekanisme dan patofisiologi tentang kadar TNF- $\alpha$  serta parameter klinis pada anak dengan COVID-19.

### **1.5.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan**

1. Memberikan informasi dasar tentang kadar TNF- $\alpha$  pada anak dengan COVID-19 yang dapat digunakan untuk mencegah berbagai efek yang diakibatkan oleh COVID-19.
2. Memberikan informasi untuk menilai luaran meninggal dan membaik, maka dapat dilakukan intervensi untuk mengurangi angka kematian.

### **1.5.3 Data Penelitian Selanjutnya**

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

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 merupakan coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. COVID-19 adalah nama baru SARS-CoV-2 yang diberikan oleh WHO kepada pasien yang terinfeksi virus corona novel 2019 yang pertama kali dilaporkan dari kota Wuhan, China pada akhir tahun 2019. Penyebaran terjadi dengan cepat dan menciptakan ancaman pandemi baru (Handayani et al., 2020; Kementerian Kesehatan RI, 2020; Page, 2021). Penyakit ini telah menyebar ke seluruh dunia, menyebabkan pandemi yang berkelanjutan (Zimmer, 2021).

SARS-CoV-2 tidak seperti coronavirus yang diketahui menyebabkan flu biasa (229E, OC43, NL63, dan HKU1), tetapi mirip dengan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) coronavirus (SARS-CoV) tahun 2002 dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS) coronavirus tahun 2012 (Andersen, 2020). SARS-CoV-2 diyakini berasal dari kelelawar, mirip dengan banyak coronavirus lainnya, karena memiliki identitas nukleotida 89% hingga 96% dengan coronavirus kelelawar. Mirip dengan SARS dan MERS,

diyakini bahwa SARS-CoV-2 berpindah dari kelelawar ke inang perantara (mungkin trenggiling Malaya, yang memiliki identitas nukleotida 91%) dan kemudian ke manusia (Zhang, 2020).

### **II.1.2 Epidemiologi**

Tercatat per tanggal 3 November 2021, terdapat 246.951.274 kasus konfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan 5.004.855 kematian. Wilayah Amerika memiliki kasus terkonfirmasi terbanyak, yaitu 93.711.700 kasus. Selanjutnya wilayah Eropa dengan 77.231.883 kasus, wilayah Asia Tenggara dengan 44.005.474 kasus, wilayah Mediterania Timur dengan 16.382.071 kasus, wilayah Pasifik Barat 9.465.219 kasus dan wilayah Afrika dengan 6.154.163 kasus (World Health Organization, 2021).

Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meningkat nyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Per tanggal 3 November 2021 tercatat 4.245.373 kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia, dengan angka kematian 143.457. DKI Jakarta memiliki kasus terkonfirmasi kumulatif terbanyak, yaitu 861.700 kasus. Sedangkan Kasus COVID-19 terkonfirmasi di provinsi Sulawesi Selatan adalah 109.705.

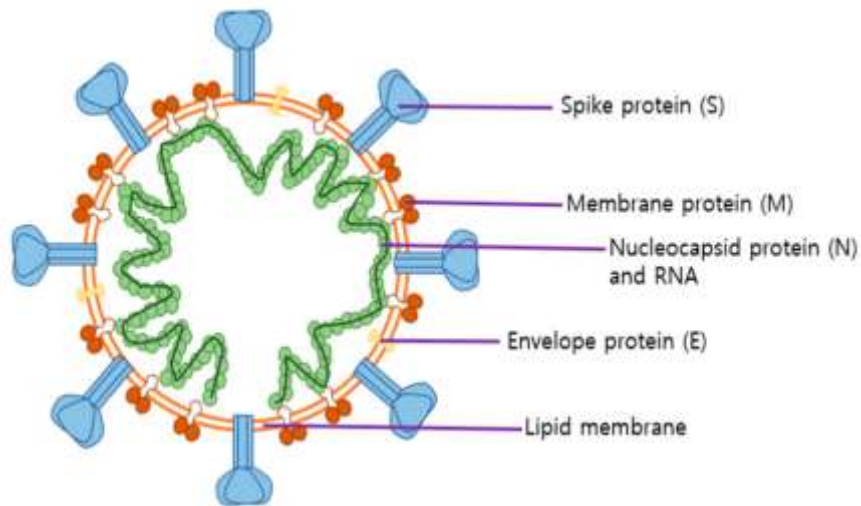
Di wilayah Makassar, kasus terkonfirmasi COVID-19 sebesar 48.571 kasus (Kemenkes RI, 2021). Dari data tersebut dilaporkan 2,9 % kasus konfirmasi COVID-19 berusia 0-5 tahun dengan 0,5%

kasus meninggal, 10,1 % kasus konfirmasi COVID-19 berusia 6-18 tahun dengan 0,5% kasus (Kemenkes RI, 2021).

### **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 genetis 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 *tnf- 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 (DhochakN, 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.

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).

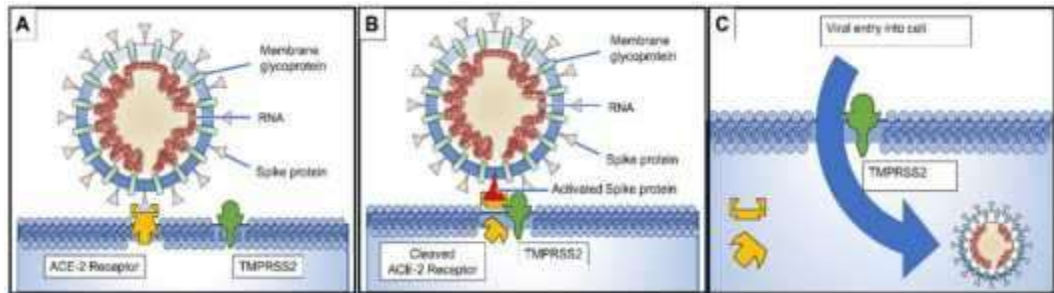
#### **II.1.4 Patogenesis**

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)

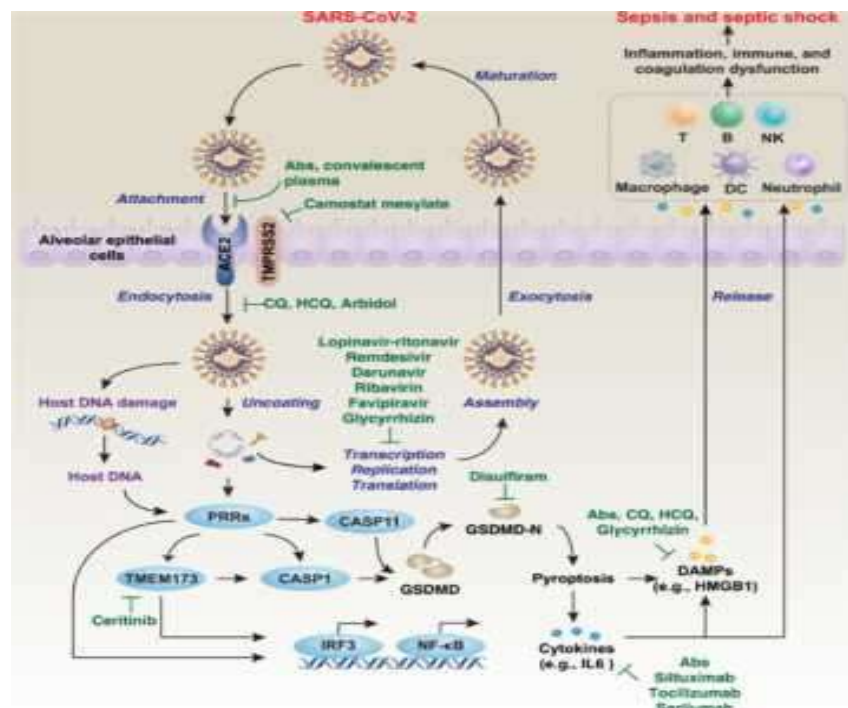
SARS-CoV dan SARS-CoV-2 sangat mirip, interaksi biokimia dan patogenesis cenderung sama. Mengikat SARS-CoV ke reseptor *tnf- $\alpha$ -converting enzyme 2 (ACE-2)* pada pneumosit tipe II di paru yang memicu kaskade inflamasi pada saluran pernapasan bagian bawah. Telah dibuktikan bahwa ketika protein 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 2 (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



Gambar 3 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- $\kappa$ B, faktor nukleer kappa B; 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).

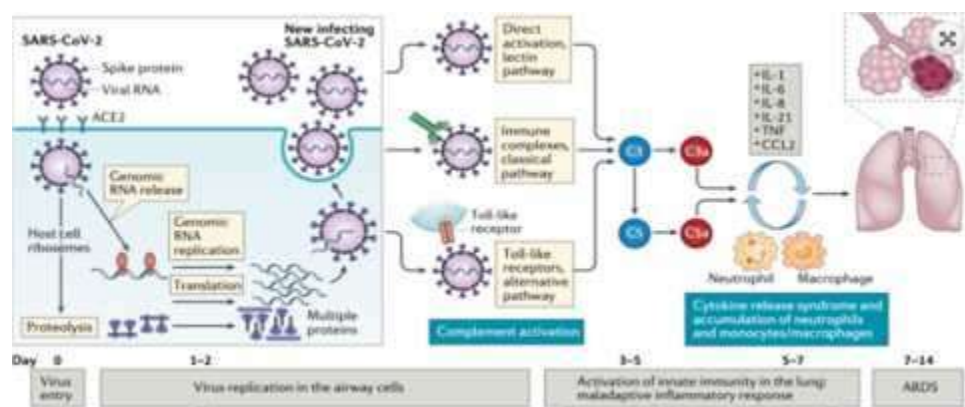
Angiotensin Converting Enzim-2 adalah reseptor sel host yang berperan terhadap masuknya infeksi oleh SARS-CoV-2. Setelah endositosis dan pelepasan berikutnya, komponen SARS-CoV-2 dapat

digunakan kembali untuk menghasilkan virus baru oleh sel inang. Akhirnya, virus dilepaskan dari sel inang dengan eksositosis. 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- $\kappa$ 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 4 . Patomekanisme infeksi covid-19 (Risitano, 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.

Tabel 1 Kriteria Diagnostik ARDS (Silvestre C,2021)

Usia	Eksklusi pasien dengan penyakit paru perinatal			
Waktu	Dalam 7 hari sejak onset penyakit			
Penyebab edema	Gagal napas yang tidak dapat dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan (fluid everload)			
Radiologis	Infiltrat baru konsisten dengan penyakit parenkim paru akut			
Oksigenasi	Ventilasi mekanis non invasif	Ventlasi mekanis invasif		
	PARDS	Ringan	Sedang	Berat
	Masker full face ventilasi bilevel atau CPAP $\geq 5$ cm H <sub>2</sub> o	$4 \leq OI \leq 8$	$8 \leq OI \leq 16$	$OI \geq 16$
	PF ratio $\leq 300$	$5 \leq OSI \leq 7,5$	$7,5 \leq OI \leq 12,3$	$OSI \geq 12,3$
	SF ratio $\leq 264$			
Populasi khusus				
Penyakit Jantung Sianotik	Kriteria usia, waktu, penyebab edema, dan radiologis sama seperti di atas, disertai perburukan oksigenasi akut yang tidak dapat dijelaskan oleh penyakit jantung dasar			
Penyakit paru kronis	Kriteria usia, waktu, dan penyebab edema sama seperti diatas, disertai gambaran radiologis konsisten dengan infiltrat baru dan perburukan oksigenasi akut dari nilai sebelumnya, yang sesuai dengan kriteria oksigenasi diatas			
Disfungsi ventrikel kiri	Kriteria usia, waktu, dan penyebab edema, dengan gambaran radiologis konsisten dengan infiltrat baru dan perburukan oksigenasi akut, yang memenuhi kriteria diatas, namun tidak dapat dijelaskan oleh disfungsi ventrikel kiri.			

6. *Multisystem inflammatory syndrome*: Anak dan remaja 0-19 tahun yang mengalami demam 3 hari dan disertai dua dari:
- Ruam atau konjungtivitis bilateral non purulenta atau tanda inflamasi mukokutaneus pada mulut, tangan dan kaki
  - Hipotensi atau syok
  - Gambaran disfungsi miokardium, perikarditis, vaskulitis, abnormalitas koroner (terdiri atas kelainan pada ekokardiografi, peningkatan Troponin/ NT-proBNP)
  - Bukti adanya koagulopati (dengan peningkatan PT, APTT, D- dimer)

- e) Gejala gastrointestinal akut (diare, muntah, atau nyeriperut)
- 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**

Diagnostik laboratorium tidak hanya memainkan peran penting dalam diagnosis penyakit, tetapi juga dalam menilai perkembangan dan tingkat keparahan pada pasien. Selain itu, diagnostik laboratorium memungkinkan deteksi dini disfungsi organ dalam banyak kasus (Skevaki, 2020). Menurut tingkat keparahan penyakit, perjalanan klinis COVID-19 dapat diklasifikasikan menjadi tiga tahap, yaitu “infeksi awal”, “fase paru”, dan “fase hiperinflamasi”, yang masing-masing ditandai dengan perubahan biokimia tertentu (Siddiqi, 2020)

Tahap pertama terjadi pada saat infiltrasi virus di parenkim paru, dimana SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel bronkus bersilia melalui interaksi ACE2. ACE2 adalah *monokarboksipeptidase*

dengan peran penting dalam mengatur pembelahan beberapa peptida dalam sistem *renin-angiotensin*. Hal ini sangat diekspresikan pada pneumosit di paru-paru (Yang, 2020). Pada tahap ini, sebagian besar pasien menunjukkan gejala non-spesifik, seperti batuk kering dan demam, terkait dengan respon inflamasi awal karena imunitas bawaan, terutama monosit dan makrofag. Limfositopenia adalah ciri dari tahap ini (Akhmerov, 2020).

Tahap ke dua adalah fase paru. Fase paru ditandai dengan penyakit paru-paru (*pneumonia virus*), terkait dengan peradangan lokal di dalam paru-paru. Karakteristik biokimia termasuk limfopenia dan peningkatan transaminase serta biomarker peradangan sistemik, seperti *protein C-reaktif* (CRP). Pada tahap ini, sebagian besar pasien memerlukan rawat inap.

Tahap ketiga COVID-19 adalah yang paling parah, ditandai dengan peradangan sistemik, atau badai sitokin, yang mengarah ke ARDS (Xu, 2020). Pada tahap ini, pasien harus dirawat di *Intensive Care Unit (ICU)*. Beberapa biomarker inflamasi meningkat secara signifikan. Selain itu, sebagian besar pasien mengalami cedera jantung dan ginjal, yang dapat dideteksi dengan biomarker yang bersirkulasi dan perubahan sistem saraf pusat (SSP) (Roe, 2020)

#### ◁ Perubahan Hematologi

Limfopenia merupakan temuan laboratorium paling umum yang terdeteksi pada pasien COVID-19 sejak tahap infeksi awal. Telah dihipotesiskan bahwa virus mungkin secara langsung

menginfeksi limfosit, terutama sel T, menginduksi penipisan sel CD4+ dan CD8+ sehingga menekan respon imun seluler. Bukti bahwa limfosit mengekspresikan reseptor ACE2 pada membran selulernya mendukung hipotesis ini (Xu, 2020)

Leukositosis, terutama neutrofilia, adalah perubahan lain yang diinduksi infeksi SARS-CoV2 yang terdeteksi di *complete blood cell* (CBC) pasien COVID-19 dengan rasio neutrofil-limfosit (NLR) sebagai faktor risiko independen untuk penyakit parah. Peningkatan NLR yang dihasilkan dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit, telah dilaporkan secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko semua penyebab kematian selama rawat inap pasien COVID-19. Trombositopenia juga telah dijelaskan pada pasien COVID-19 dan terkait dengan perkembangan dan prognosis penyakit (Liu, 2020)

#### < Inflamasi

Ciri khas COVID-19 yang parah adalah respons hiperinflamasi akibat “badai sitokin”. “Badai sitokin” didefinisikan sebagai respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol karena pelepasan sejumlah besar sitokin proinflamasi. Respon ini dihasilkan dari SARS-CoV-2 yang menginduksi aktivasi imunitas humoral dan seluler (Ciaccio, 2020).

Peningkatan kadar beberapa biomarker inflamasi, termasuk sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, IL-7, interferon (IFN)- $\gamma$ , *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1, *macrophage*



*inflammatory protein* (MIP)-1 $\alpha$ , *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan CRP, procalcitonin (PCT), *lactate dehydrogenase* (LDH), *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) dan feritin, telah dilaporkan pada pasien COVID-19 (Yang, 2020).

◁ Gangguan koagulasi

Kelainan koagulasi dan stroke pembuluh darah besar pada pasien SARS-CoV-2 telah dijelaskan, sehingga menunjukkan bahwa penanda trombosis mungkin sangat penting dalam prognostik, bahkan pada pasien yang lebih muda. Peningkatan kadar D-dimer menunjukkan pembentukan trombin yang ekstensif dan fibrinolisis, dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada COVID-19. Sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan konsentrasi D-dimer merupakan indikasi adanya tromboemboli vena yang dapat menyebabkan ketidakcocokan ventilasi-perfusi. Peningkatan kadar fibrinogen, *fibrin degradation products* (FDP), *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) selama fase awal COVID-19 telah dikaitkan dengan penyakit parah (Tang, 2020; Marin BG, 2020).

◁ Gangguan hati

Perubahan biomarker kerusakan hepatosit, seperti *aspartat aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT), bilirubin, dan albumin, adalah temuan laboratorium yang umum pada pasien COVID-19. Namun, mekanisme yang mendasarinya tidak sepenuhnya dipahami. Meskipun hepatosit dan sel epitel saluran

empedu mengekspresikan reseptor ACE2, tidak ada perubahan fitur histopatologis yang signifikan yang terdeteksi pada sel tersebut dari pasien COVID-19. Dengan demikian, disfungsi hati terkait COVID-19 dapat menjadi hasil dari kerusakan hati sekunder akibat pemberian obat hepatotoksik, respons inflamasi sistemik, hipoksia yang diinduksi sindrom gangguan pernapasan (Feng, 2020).

#### < Cedera Otot

Pasien COVID-19 biasanya menunjukkan peningkatan kadar biomarker cedera otot, yaitu creatine-kinase (CK) dan mioglobin. Namun, perubahan biomarker tersebut dapat menjadi hasil dari beberapa kondisi klinis, termasuk disfungsi ginjal dan cedera jantung, atau efek langsung dari SARS-CoV-2, yang juga dapat menginfeksi sel-sel jaringan otot karena ekspresi reseptor ACE2 (Ciaccio, 2020).

#### < Cedera Jantung

Karakteristik umum dari COVID-19 pasien adalah cedera jantung, yang dapat diakibatkan oleh efek langsung dan tidak langsung dari infeksi SARS-CoV-2 pada kardiomyosit, termasuk infark miokard akut (IMA), gagal jantung, gangguan fungsi ginjal (menyebabkan akumulasi troponin), miokarditis, aritmia, henti jantung, sepsis, syok septik, dan emboli paru (Lippi, 2020). Meskipun mekanisme yang mendasari belum sepenuhnya ditetapkan, beberapa hipotesis telah muncul, termasuk stres jantung karena gagal pernapasan dan hipoksemia; infeksi langsung

SARS-CoV2 pada sel miokard yang mengekspresikan reseptor ACE2; dan perubahan tidak langsung karena respon inflamasi sistemik (Akhmerov, 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. 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**

#### **1. 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.

## 2. Kasus *Probable*

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

## 3. 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)

## 4. 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.

## **II.1.8 Penatalaksanaan**

### **1. Kontak Erat Tanpa Gejala**

#### **a. Karantina dan Pemantauan**

- ◁ Karantina di rumah selama 14 hari
- ◁ 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)

### **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).

### 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
- ◁ 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

Osetamivir

- < 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.

### **Pemantauan derajat keparahan pasien pada kasus anak dengan COVID-19**

- ◁ Pemantauan derajat keparahan pasien yang disepakati oleh pakarintensif 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 indeksoksigenasi (*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<sub>2</sub>
- ◁ 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<sub>2</sub> >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 SpO<sub>2</sub> 92-97% dengan FiO<sub>2</sub> < 0.6) dalam pemantauan 60-90 menit, atau ROX index < 5, lakukan intubasi

### *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  $FiO_2$  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  $FiO_2 > 0.6$

### **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 TNF- $\alpha$**

*Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF- $\alpha$ ) merupakan sitokin utama pada respons inflamasi akut terhadap infeksi bakteri, jamur, virus, dan parasit. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF- $\alpha$  dalam jumlah besar yang menimbulkan reaksi sistemik. TNF- $\alpha$  ini menginisiasi kaskade sitokin dan meningkatkan permeabilitas vaskular. Sumber utama TNF- $\alpha$  adalah monosit/makrofag. TNF- $\alpha$  terdiri atas 157 asam amino dengan berat molekul sekitar 17 kilodalton. Lipopolisakarida (LPS) merupakan rangsangan yang kuat terhadap makrofag untuk mensekresi TNF- $\alpha$ . Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang diproduksi sel T dan sel NK juga mengaktivasi makrofag

untuk memproduksi TNF- $\alpha$  (anonim, 2011). Pada kadar rendah, TNF- $\alpha$  bekerja terhadap leukosit dan endotel pembuluh darah. Pada kadar sedang, TNF- $\alpha$  berperan dalam inflamasi sistemik. Pada kadar tinggi, TNF- $\alpha$  menimbulkan kelainan patologik renjatan septik (Abbas, A.K., dan Lichtman, A. H., 2015).

Efek biologi TNF- $\alpha$  yaitu meningkatkan ekspresi molekul adhesi yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-I), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-I) selektin dan integrin ligand pada permukaan endotel pembuluh darah, juga selektin ligand dan integrin pada permukaan leukosit. Ekspresi molekul adhesi tersebut akan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan migrasi leukosit ke tempat infeksi untuk menyingkirkan mikroba (Abbas, A.K. dan Lichtman, A. H., 2015), merangsang makrofag mensekresi kemokin untuk menginduksi kemotaksis dan pengerahan leukosit, merangsang hipotalamus untuk memproduksi prostaglandin yang berfungsi menginduksi timbulnya panas (pirogen endogen) (Nasronuddin, 2011). Produksi TNF- $\alpha$  dalam jumlah besar dapat menghambat kontraktilitas miokard dan tonus otot polos vaskular sehingga dapat terjadi penurunan tekanan darah (renjatan) dan gangguan metabolisme glukosa (hipoglikemia) (Abbas, A. K. dan Lichtman, A. H., 2015).

### **II.3 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 epitelium 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

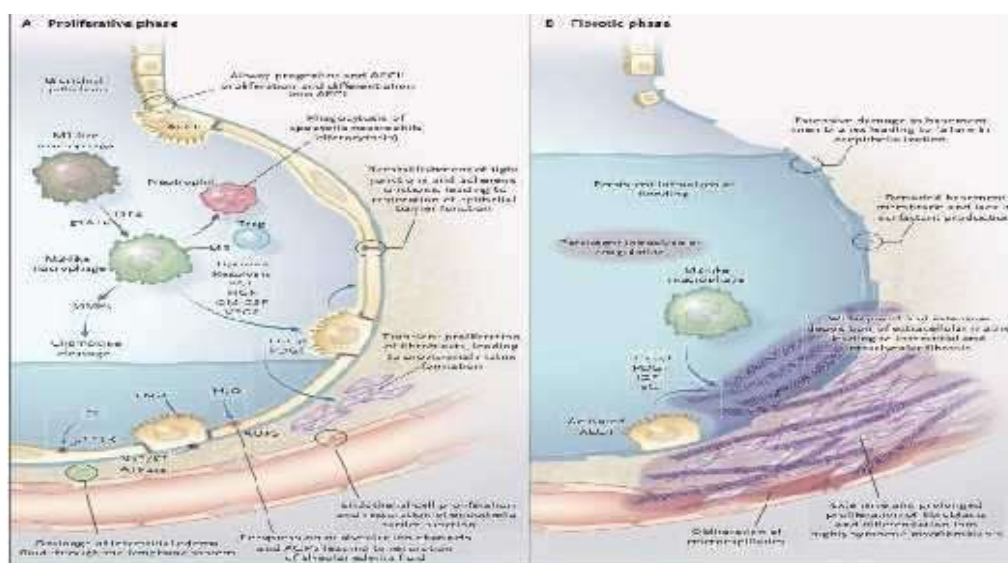
fibrosis. Kerusakan pada fase akut terjadi pengelupasan sel epitel bronkial dan alveolar, diikuti dengan pembentukan membran hialin yang kaya protein pada membran basal epitel. Neutrofil memasuki endotelkapiler yang rusak dan jaringan interstitial berisi cairan.

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 5 Fase Prolifertarif dan Fase Fibrotik pada ARDS (Thomson B, 2017)

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 sejakserangan 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 ataumenjadi 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.



#### II.4 Hubungan Tnf- $\alpha$ 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). Mediator inflamasi terdiri dari mediator proinflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 dan mediator anti inflamasi terdiri dari IL-4, IL-1ra dan IL-10.

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).

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).

Penelitian menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-1 $\beta$ , dapat mempengaruhi banyak komponen dan respon imun pada infeksi virus, khususnya peran TNF- $\alpha$  pada pasien dengan COVID19. Peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$  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).

Studi yang dilakukan oleh Chen et al menunjukkan bahwa pada pasien yang mengalami ARDS mempunyai kadar sitokin inflamasi yang tinggi termasuk TNF  $\alpha$ , IL-6. Selain itu studi yang dilakukan oleh wan et. Al terhadap 123 pasien yang mengalami ARDS mempunyai kadar IL-6 dan TNF-  $\alpha$  yang tinggi, analisis data menunjukkan perbedaan yang signifikan untuk TNF-  $\alpha$  dan IL-6 dengan nilai  $P < 0,0001$  (Mordian,2020).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Soraya dkk, menunjukkan yang memperkuat dugaan sebelumnya bahwa badai sitokin yang ditunjukkan oleh sirkulasi TNF- $\alpha$  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 TNF- $\alpha$  dan 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).

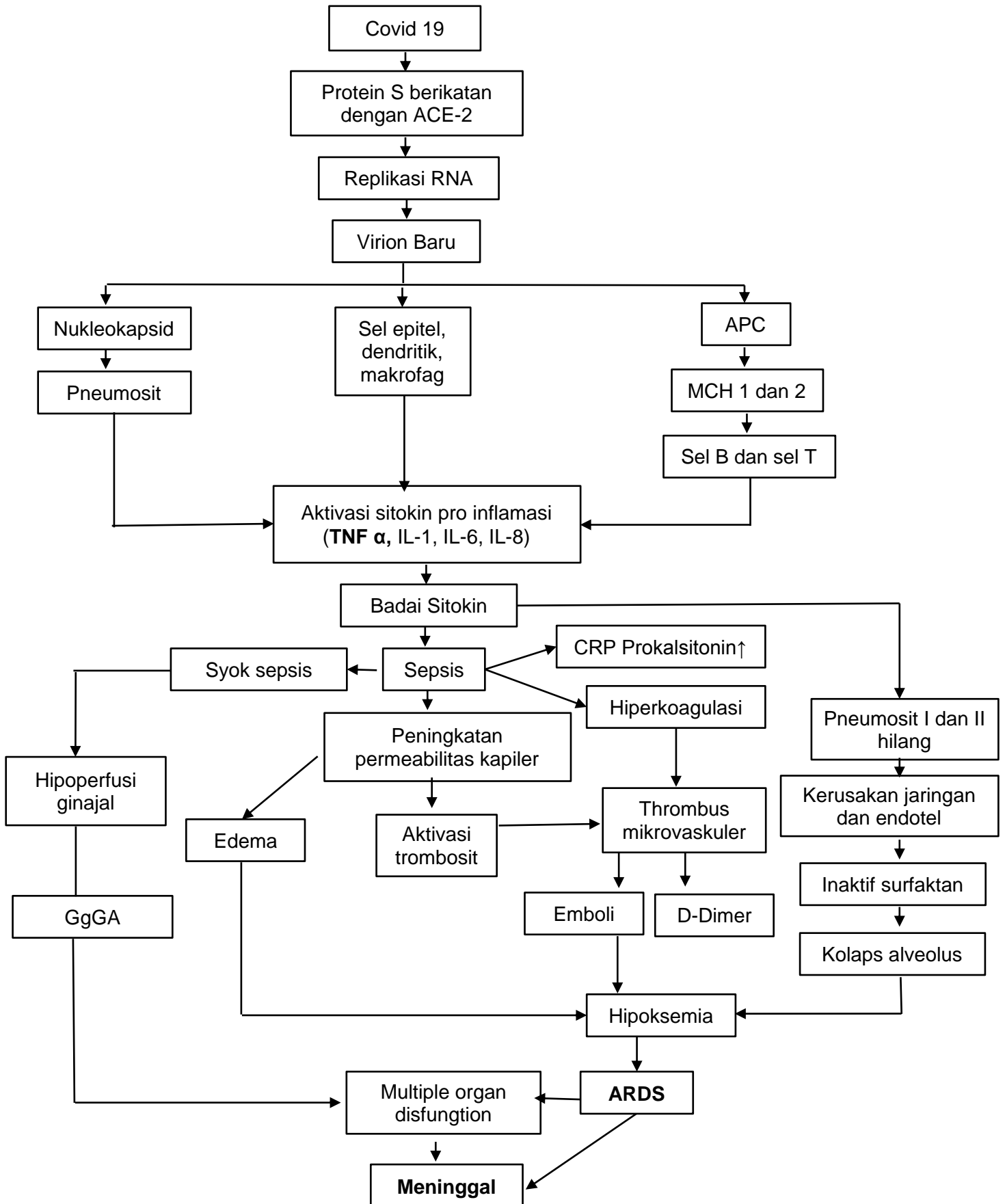
*Angiotensin conversion enzyme 2 (ACE2)* adalah homolog ACE yang mengubah Angiotensin II menjadi Angiotensin 1-7, yang mengurangi vasokonstriksi terkait sistem renin- Angiotensin. Ada 2 bentuk ACE2: ACE2 larut dan ACE2 terikat membran. Covid-19 berikatan dengan ACE2 pada membran sel dari sel inang. Masuknya 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.

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 hari setelah onset gejala pada pasien-pasien di Singapura.

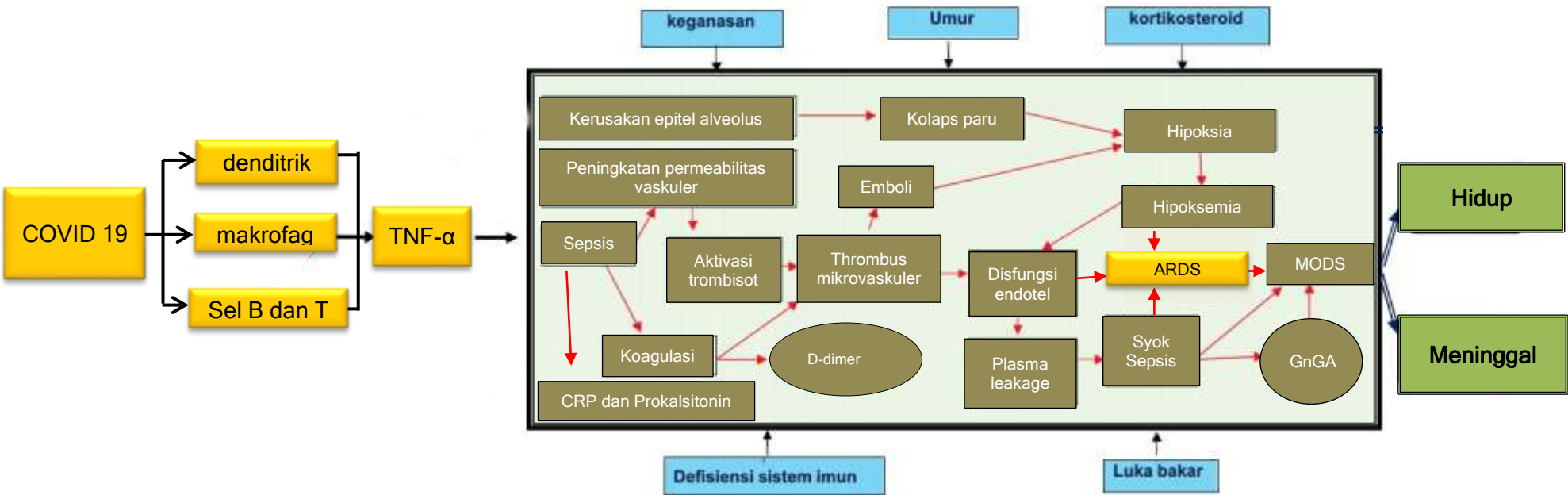
Oleh karena itu, penting untuk memantau pasien untuk perkembangan ARDS saat infeksi COVID-19 mereka berlanjut. Kecepatan pernapasan dan SpO<sub>2</sub> adalah dua parameter penting untuk menilai kondisi klinis pasien dan memungkinkan pengenalan dini ARDS. Seorang pasien yang memenuhi salah satu dari kondisi berikut mungkin memiliki penyakit yang parah dan memerlukan evaluasi lebih lanjut: frekuensi pernapasan  $\geq 30$  napas / menit; SpO<sub>2</sub>  $\leq 92\%$ ; dan PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  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).

## II. IV. KERANGKA TEORI



### BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan :

