

Tinjauan COVID-19 pada Anak: Infeksi hingga Terapi

Rismala Dewi

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Abstrak

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah suatu proses infeksi akut yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang menyerang saluran pernapasan. Hingga saat ini disepakati bahwa COVID-19 hanya menular dari manusia ke manusia. Metode penyebaran utama atau transmisi COVID-19 diyakini melalui droplet yang dikeluarkan saat bersin dan batuk, namun tidak menutup kemungkinan bahwa penyebaran aerosol juga bisa terjadi. Data-data terakhir menunjukkan bahwa masa inkubasi COVID-19 berkisar antara 3 hingga 14 hari. Penderita COVID-19 bisa memiliki berbagai ragam manifestasi klinis yaitu asimtomatik hingga gagal napas. Infeksi SARS-CoV-2 pada anak jarang menimbulkan gejala walaupun pada beberapa kasus ditemukan adanya sakit berat hingga menimbulkan kondisi kritis namun jika dibandingkan dengan orang dewasa angkanya masih relatif sedikit. Diagnosis dan penentuan derajat keparahan penyakit sangat berperan penting dalam tatalaksana COVID-19. Beberapa obat seperti Remdesivir, Klorokuin/Hidroksiklorokuin, Lopinavir-Ritonavir, dan Tocilizumab sedang diteliti sebagai pengobatan COVID-19. Selain proses diagnosis dan tatalaksana pasien COVID-19, tindakan pencegahan juga menjadi komponen penting yang harus diperhatikan dalam proses menekan penyebaran COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Infeksi saluran nafas akut, Virus, Anak

Overview of COVID-19 in Children: Infection to Therapy

Rismala Dewi

Child Health Department, University of Indonesia, Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infection which is caused by SARS-CoV-2 virus. Studies showed that the transmission of the virus is from human to human the primary transmission of SARS-CoV-2 infection is via droplets produced by sneezing or coughing. There is a possibility that COVID-19 can be transmitted through aerosol or airborne transmission. The incubation period of this infection is predicted to be between 3-14 days after close contact. Patients with COVID-19 could have various clinical manifestations from asymptomatic to respiratory failure. Although a few cases revealed that COVID-19 could result in critical condition, COVID-19 is relatively mild in children. Physicians must diagnose and assess the clinical severity of the patient with SARS-CoV-2 infection as it affects the management of the disease. Several anti-viral medicines that might be effective in treating COVID-19 patients such as Remdesivir, Chloroquine/Hydroxychloroquine, Lopinavir-Ritonavir, and Tocilizumab are currently still on trial. It is also crucial to prevent the spread of COVID-19 by encouraging people to apply hand-hygiene, practice social distancing, and disinfect all possible sources.

Keywords: COVID-19, Acute Respiratory Infection, Virus, Pediatric

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan infeksi saluran pernapasan akut yang telah ditetapkan oleh World Health Organization (WHO) sebagai pandemi pada bulan Maret 2020. Kasus COVID-19 pertama kali dilaporkan ke WHO pada tanggal 31 Desember 2019 dan berasal dari kota Wuhan, kota metropolitan terbesar di Provinsi Hubei, China.¹ Sejak saat itu hingga Maret 2020, penyakit ini telah meluas dan mengenai lebih dari 260.000 jiwa di 185 negara dan menyebabkan lebih dari 11.000 orang meninggal.² Meskipun pertama kali dilaporkan pada akhir Desember 2019, terjadinya kasus pertama COVID-19 diyakini telah berlangsung sejak awal Desember, namun saat itu penyakit ini hanya disebut sebagai “pneumonia dengan etiologi yang belum diketahui”.¹

Etiologi

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Penamaan tersebut dilakukan oleh satuan kerja ahli dari International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) karena kesamaannya dengan virus yang menyebabkan wabah SARS tahun 2002 lalu.¹ Virus SARS-CoV-2 sendiri merupakan suatu virus RNA untai positif dengan penampakan seperti mahkota saat dilihat dibawah mikroskop elektron.

Kelompok famili virus tersebut dapat mengenai hewan maupun manusia, namun hingga saat ini ada sekitar 7 virus corona yang telah teridentifikasi. Ketujuh virus tersebut adalah HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E, dan HCoV-NL63 yang menyebabkan infeksi saluran pernapasan atas serta sesama pada orang yang imunokompeten hingga infeksi saluran napas bawah pada orang yang *immunocompromised*; serta SARS-CoV, SARS-CoV-2 dan MERS-CoV yang pernah diketahui menyebabkan epidemik sebelumnya.^{3,4}

Transmisi

Awal mula penyebaran COVID-19 dikaitkan dengan paparan terhadap hewan yang dijual di kota Wuhan, sehingga mode penyebaran yang diyakini adalah melalui hewan ke manusia. Namun, kasus-kasus berikutnya tidak melibatkan adanya paparan terhadap hewan. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa virus penyebab COVID-19 dapat ditularkan dari manusia ke manusia.^{1,5}

Seperti halnya patogen saluran napas lainnya, transmisi virus SARS-CoV-2 diyakini terjadi melalui droplet yang dikeluarkan saat bersin maupun batuk. Penyebaran secara aerosol juga mungkin terjadi. Berdasarkan data yang dianalisis dari kasus yang terjadi di China, penyebaran COVID-19 lebih mungkin pada individu yang memiliki kontak erat dengan individu yang terjangkit. Baik orang sakit maupun individu asimtomatik dapat menye-

barkan virus ini. Selain melalui droplet yang dikeluarkan pada saat bersin maupun batuk, infeksi juga dapat terjadi apabila seseorang menyentuh permukaan yang terinfeksi kemudian menyentuh mata, hidung atau mulutnya. Secara umum, droplet tidak akan menyebar lebih dari 2 meter dan tidak bertahan di udara, namun suatu artikel menyebutkan bahwa virus SARS-CoV-2 dapat bertahan dalam bentuk aerosol selama minimal 3 jam.^{1,6,7}

Selain penularan melalui droplet dan aerosol, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa virus masih ditemukan pada feses beberapa minggu setelah diagnosis, yang membuka ruang untuk kemungkinan adanya rute transmisi fekal-oral terutama pada bayi dan anak. Hal itu tentunya akan berdampak pada penyebaran virus di komunitas seperti pusat penitipan anak, sekolah dan di rumah.^{8,9} Data dari penelitian menyebutkan bahwa penyakit ini meningkat dua kali lipat dalam kurun waktu 7 hari dan angka reproduksi (R0) virus ini adalah 2,2, yang berarti bahwa rata-rata setiap orang akan menyebarkan infeksi virus ini pada 2,2 orang lainnya.^{1,10}

Patogenesis

Dalam memahami patogenesis infeksi SARS-CoV-2, pemahaman mengenai struktur virus dan genomiknya perlu diketahui. Pada virus corona, struktur genomiknya tersusun atas +ssRNA, dengan penutup (topi) dan ekor. Sintesis poliprotein 1a/1ab (pp1a/pp1ab) pada manusia dimulai dari proses transkripsi yang terjadi melalui kompleks replikasi-transkripsi yang terjadi di dalam vesikel membran ganda dan sintesis sekuens RNA subgenomik. Terminasi transkripsi terjadi pada sekuens pengaturan transkripsi, yang terletak diantara *open reading frames* (ORF) yang merupakan sebuah *template* untuk produksi mRNA subgenomik. *Frameshift* antara ORF1a dan ORF1b mengatur produksi polipeptida pp1a dan pp1ab serta protease yang digunakan untuk memproduksi 16 protein non struktural (nsp). Selain ORF1a dan ORF1b, ORF lainnya mengkode protein struktural termasuk *spike*, membran, sampul/*envelope*, protein nukleokapsid dan rantai protein aksesoris.¹¹

Patogenesis dan virulensi virus corona terkait dengan fungsi dari nsp dan protein struktural. Penelitian menunjukkan bahwa nsp dapat menghambat respon imunitas tubuh, selain itu sampul virus juga memiliki peran yang penting dalam patogenesis virus karena berperan dalam penyusunan dan pelepasan virus.^{5,12} Virus SARS-CoV-2 diduga terutama berikatan dengan sel epitel paru.⁵

Ikatan tersebut terjadi antara *receptor-binding domain* dari virus yang terletak di bagian *spike* dan reseptor selular yaitu *reseptor angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2).¹³ Berdasarkan data yang diperoleh dari kasus-kasus awal yang terjadi di China, masa inkubasi COVID-19 berkisar antara 3 hingga 7 hari dan paling lama 2 minggu.¹⁴

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis COVID-19 sangat beragam, mulai dari asimtomatik hingga gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanik dan perawatan ruang intensif (ICU) dan sepsis dengan kegagalan multi organ atau syok sepsis.¹⁵ Secara umum, rata-rata gejala infeksi COVID-19 muncul setelah periode inkubasi selama 5,2 hari.¹⁴ Lama waktu dari onset gejala hingga kematian berkisar antara 6 hingga 41 hari dengan median 14 hari. Gejala awal yang paling sering dikeluhkan adalah demam (99%), malaise (70%) dan batuk kering (59%), sedangkan gejala lainnya yang dapat juga muncul adalah anoreksia (40%), nyeri kepala dan myalgia (35%), sesak/dyspnea (31%), produksi sputum (27%) hingga hemoptisis dan diare.^{16,17}

Manifestasi klinis COVID-19 dibagi menjadi 5 tingkat keparahan, yaitu:^{16,18}

1. Asimtomatik: tanpa gejala klinis apapun, disertai hasil pemeriksaan fisik dan radiologis yang normal, namun hasil pemeriksaan *nucleic acid test* (NAT) positif.
2. Penyakit ringan: gejala infeksi saluran napas ringan seperti demam, malaise, dan mialgia. Pada pemeriksaan fisik tidak ditemukan bunyi napas abnormal. Pada beberapa kasus mungkin tidak ada demam namun hanya ditemukan gejala saluran cerna seperti mual, muntah, nyeri perut dan diare.
3. Penyakit sedang: ditemukan adanya pneumonia, disertai demam dan batuk yang sering, namun tidak ada tanda hipoksemia yang jelas seperti sesak. Pada pemeriksaan paru dapat ditemukan bunyi slem. Pada beberapa kasus mungkin tidak ditemukan tanda dan gejala namun pada CT scan menunjukkan adanya lesi paru subklinis.
4. Penyakit berat: sesak, saturasi oksigen (SpO₂) < 92%, rasio PaO₂/FiO₂ <300, dan atau infiltrat paru >50% dalam 24 hingga 48 jam
5. Penyakit kritis: gagal napas, syok sepsis, dan atau disfungsi atau gagal organ multipel.

Pada anak, infeksi SARS-CoV-2 jarang menimbulkan gejala. Gejala yang timbul

pada anak juga biasanya ringan, meskipun terdapat laporan mengenai kasus yang memiliki gejala berat. Angka kejadian pada anak (usia < 20 tahun) berkisar antara 2-6% kasus. Pada sebuah studi kasus di China, diketahui bahwa manifestasi klinis COVID-19 pada anak cenderung ringan. Demam merupakan manifestasi paling sering, dengan suhu puncak yang dapat mencapai >39°C. Selain itu pada anak juga ditemukan manifestasi klinis berupa batuk dan nyeri tenggorokan dan pada sebagian anak ditemukan bukti adanya pneumonia berdasarkan CT scan.^{8,19} Dalam sebuah serial kasus 2143 pasien anak, ditemukan adanya 1 anak meninggal, dengan angka kasus sakit berat dan kritis sekitar 5,9%, lebih rendah dibandingkan pada dewasa sekitar 18,5%.¹⁸ Pada neonatus, gejala yang ditemukan dapat berupa demam, batuk, muntah, dan sesak. Sumber penularan umumnya adalah orang yang dekat dengan neonatus, seperti ibu atau pengasuh.²⁰

Alasan dibalik manifestasi klinis yang cenderung lebih ringan pada anak masih belum dapat sepenuhnya dijelaskan. Terdapat dugaan bahwa anak kurang sensitif terhadap infeksi SARS-CoV-2 karena maturitas dan fungsi reseptor ACE2 pada anak lebih rendah dibandingkan dewasa. Selain itu, anak juga lebih sering mengalami infeksi saluran napas sehingga mungkin memiliki kadar antibodi terhadap virus yang lebih tinggi. Sistem imunitas anak yang masih berkembang juga mungkin menyebabkan respon terhadap patogen berbeda dibandingkan dewasa. Meskipun demikian, pada kelompok anak proporsi penyakit berat dan kritis paling tinggi ditemukan pada subgrup kelompok usia <1 tahun (10,6%).¹⁸

Gambaran pemeriksaan laboratorium yang ditemukan pada pasien dengan COVID-19 bervariasi. Terdapat kasus dengan leukopenia, leukositosis, dan limfopenia, namun yang paling sering ditemukan adalah limfopenia. Peningkatan laktat dehidrogenase dan ferritin sering ditemukan dan pada beberapa kasus juga ditemukan peningkatan aminotransferase. Kadar prokalsitonin biasanya normal, namun pada individu yang dirawat di ICU, kadarnya ditemukan meningkat.^{15,17,21}

Pada anak, sebagian besar kasus memiliki nilai leukosit yang normal (70%) sedangkan sisanya terlihat mengalami peningkatan maupun penurunan nilai leukosit. Sekitar 3% bayi pada studi tersebut ditemukan mengalami limfopenia. Sedikitnya kasus pasien dengan limfopenia bertolak belakang dengan gambaran COVID-19 pada dewasa. Hal itu bisa jadi merupakan salah satu alasan

dibalik sedikitnya jumlah kasus COVID-19 berat pada anak. Limfopenia pada anak tidak timbul kemungkinan karena imaturitas sistem imunitas dan perbedaan respon imunitas dibandingkan dewasa.²²

Pemeriksaan CT scan pada pasien dengan COVID-19 menunjukkan gambaran *ground-glass opacification* dengan atau tanpa kelainan konsolidasi, konsisten dengan pneumonia viral. Dari beberapa serial kasus ditemukan bahwa kelainan CT scan lebih banyak mengenai dua sisi (bilateral), terdistribusi perifer, dan melibatkan lobus bawah. Temuan yang lebih jarang ditemukan adalah penebalan pleura, efusi pleura, dan limfadenopati. Gambaran CT scan seperti ini dapat disebabkan oleh etiologi pneumonia lainnya, sehingga spesifisitas pemeriksaan CT scan dalam diagnosis COVID-19 hanya 25%, dengan sensitivitas mencapai 97%.²³⁻²⁵ Pada anak, sebuah laporan kasus serial menyebutkan bahwa dari lima anak, tiga memiliki gambaran CT scan abnormal berupa *ground-glass opacities* yang menghilang pasca pengobatan.²⁶

Faktor Risiko

Mortalitas akibat COVID-19 berkisar antara 1% hingga 5,8%, berbeda-beda antara wilayah. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kondisi sosiodemografi yang berbeda. Di Italia yang memiliki median usia penduduk 64 tahun, angka mortalitas mencapai 5,8% sedangkan Korea Selatan yang memiliki median usia penduduk sekitar 40 tahun memiliki angka mortalitas sebesar 0,9%. Selain faktor usia, sebagian besar kasus yang fatal terjadi pada orang-orang dengan komorbiditas kondisi medis lainnya seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, penyakit paru kronis, hipertensi, keganasan dan lain-lain.^{16,27,28}

Tata laksana

Perawatan di rumah

Manajemen rumah cocok untuk pasien dengan infeksi ringan yang dapat diisolasi secara memadai dalam rawat jalan.²⁹ Manajemen pasien tersebut harus fokus pada pencegahan penularan kepada orang lain dan pemantauan penurunan kondisinya klinis, yang harus segera dirawat di rumah sakit.

Pasien rawat jalan dengan COVID-19 harus tinggal di rumah dan memisahkan diri dari orang lain dan hewan peliharaan. Mereka harus mengenakan masker ketika berada di ruangan (atau kendaraan) yang sama dengan orang lain dan ketika datang ke pelayanan

kesehatan. Desinfeksi permukaan yang sering disentuh juga penting, seperti yang dibahas di tempat lain. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) telah mengeluarkan rekomendasi tentang penghentian isolasi di rumah, yang mencakup strategi berbasis tes dan non-tes.³⁰ Pilihan strategi tergantung pada populasi pasien (misalnya, immunocompromised versus nonimmunocompromised), ketersediaan pasokan pengujian, dan akses ke pengujian.

Ketika strategi berbasis tes digunakan, pasien dapat menghentikan isolasi di rumah ketika ada:

1. Perbaikan demam tanpa menggunakan obat penurun demam **DAN**
2. Peningkatan gejala pernapasan (misalnya, batuk, sesak napas) **DAN**
3. Hasil negatif uji molekuler Resmi untuk COVID-19 dari setidaknya dua spesimen swab nasofaring berturut-turut yang dikumpulkan ≥ 24 jam terpisah (total dua spesimen negatif)

Ketika strategi berbasis non-tes digunakan, pasien dapat menghentikan isolasi di rumah ketika kriteria berikut dipenuhi:

1. Setidaknya tujuh hari telah berlalu sejak gejala pertama kali muncul **DAN**
2. Setidaknya tiga hari (72 jam) telah berlalu sejak pemulihan gejala (didefinisikan sebagai resolusi demam tanpa menggunakan obat penurun demam dan peningkatan gejala pernapasan [misalnya, batuk, sesak napas])

Dalam beberapa kasus, pasien mungkin memiliki COVID-19 yang dikonfirmasi tes laboratorium, tetapi mereka tidak memiliki gejala. Pada pasien tersebut, isolasi rumah dapat dihentikan ketika setidaknya tujuh hari telah berlalu sejak tanggal tes COVID-19 positif pertama mereka selama tidak ada bukti penyakit berikutnya.

Penggunaan strategi berbasis non-tes, yang menggunakan waktu sejak onset penyakit dan waktu sejak pemulihan untuk pencegahan, didasarkan pada temuan bahwa penularan paling mungkin terjadi pada tahap awal infeksi. Namun, karena terbatasnya data, terutama pada pasien immunokompromais, strategi tersebut mungkin tidak mencegah semua kasus penyebaran sekunder.^{31,32}

Perawatan di Rumah Sakit

Beberapa pasien yang diduga atau dikonfirmasi COVID-19 memiliki penyakit parah yang memerlukan perawatan di rumah sakit. Manajemen pasien tersebut terdiri dari memastikan pengendalian infeksi yang tepat,

dan perawatan suportif. Pasien dengan penyakit parah sering membutuhkan dukungan oksigenasi. Pemberian oksigen aliran tinggi dan ventilasi tekanan positif noninvasif telah digunakan, tetapi keamanan langkah-langkah tersebut tidak pasti, dan harus dipertimbangkan prosedur keamanan dengan APD (Alat Pelindung Diri) untuk tindakan yang menghasilkan aerosol. Beberapa pasien dapat mengalami sindrom gangguan pernapasan akut dan memerlukan intubasi dengan ventilasi mekanik; oksigenasi membran ekstrakorporal dapat diindikasikan pada pasien dengan hipoksia refrakter.

Peran terbatas glukokortikoid

WHO dan CDC tidak merekomendasikan glukokortikoid untuk digunakan pada pasien dengan pneumonia COVID-19 kecuali ada indikasi lain (misalnya, eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik).³² Glukokortikoid telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien dengan influenza dan penundaan pembersihan virus pada pasien dengan *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV). Meskipun mereka banyak digunakan dalam manajemen *severe acute respiratory syndrome* (SARS), tidak ada bukti untuk manfaat, dan ada bukti persuasif dari bahaya jangka pendek dan jangka panjang penggunaan glukokortikoid.³³

Ketidakpastian tentang Penggunaan NSAID

Beberapa dokter telah menyarankan penggunaan obat inflamatorik (NSAID) di awal perjalanan penyakit mungkin memiliki dampak negatif pada hasil akhir penyakit. Kekhawatiran tersebut didasarkan pada laporan anekdotal dari beberapa pasien muda yang menerima NSAID pada awal infeksi dan mengalami penyakit parah, serta kekhawatiran teoretis bahwa sifat anti-inflamasi yang terkait dengan NSAID dapat memiliki dampak negatif pada kekebalan pasien. Mengingat kekhawatiran itu, beberapa penyedia menggunakan asetaminofen sebagai pengganti NSAID untuk mengurangi demam; Namun, *European Medicines Agency* (EMA) dan WHO tidak merekomendasikan bahwa NSAID harus dihindari ketika ditunjukkan secara klinis.³⁴

Agen Investigasi

Sejumlah agen investigasi sedang dieksplorasi untuk pengobatan antivirus COVID-19, dan pendaftaran dalam uji klinis harus didiskusikan dengan pasien atau *proxy* mereka. Berikut beberapa regimen yang dalam investigasi sebagai anti virus COVID-19,

yaitu:

1. **Remdesivir** - Beberapa uji coba acak sedang dilakukan untuk mengevaluasi kemanjuran remdesivir untuk COVID-19 sedang atau berat.⁷ Remdesivir adalah analog nukleotida baru yang memiliki aktivitas melawan severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) secara in vitro dan coronavirus terkait (termasuk SARS dan MERS-CoV) baik secara in vitro maupun dalam penelitian pada hewan.³⁶ Penggunaan remdesivir melalui aplikasi obat baru yang sedang diteliti dijelaskan dalam laporan kasus salah satu pasien pertama dengan COVID-19 di Amerika Serikat.³⁷ Dampak klinis remdesivir pada COVID-19 masih belum diketahui.
2. **Klorokuin / Hidroksiklorokuin** - Klorokuin dan hidroksiklorokuin telah dilaporkan menghambat SARS-CoV-2 secara in vitro, walaupun hidroksiklorokuin tampaknya memiliki aktivitas antivirus yang lebih manjur. Penggunaan klorokuin termasuk dalam pedoman pengobatan dari Komisi Kesehatan Nasional China dan dilaporkan terkait dengan penurunan perkembangan penyakit dan penurunan durasi gejala.³⁸ Namun, data primer yang mendukung klaim tersebut belum dipublikasikan.³⁹ Data klinis lain yang dipublikasikan masih terbatas. Dalam studi label terbuka pada 36 pasien dengan COVID-19, penggunaan hidroksiklorokuin (200 mg tiga kali per hari selama 10 hari) dikaitkan dengan tingkat yang lebih tinggi dari RNA SARS-CoV-2 yang tidak terdeteksi pada spesimen nasofaring pada hari ke-6 dibandingkan dengan tidak ada pengobatan khusus (70 berbanding 12,5 persen). Dalam penelitian itu, penggunaan azitromisin dalam kombinasi dengan hidroksiklorokuin tampaknya memiliki manfaat tambahan, tetapi ada kekhawatiran metodologis tentang kelompok kontrol untuk penelitian tersebut, dan dasar biologis untuk menggunakan azitromisin dalam pengaturan ini tidak jelas.
3. **Lopinavir-Ritonavir** - Kombinasi protease inhibitor ini, yang terutama telah digunakan untuk infeksi HIV, memiliki aktivitas in vitro melawan SARS-CoV dan tampaknya memiliki beberapa aktivitas terhadap MERS-CoV dalam penelitian pada hewan.⁴⁰ Meskipun penggunaan agen tersebut untuk pengobatan COVID-19 telah dijelaskan dalam laporan kasus,⁴¹ tidak ada perbedaan waktu untuk peningkatan

klinis atau mortalitas pada 28 hari dalam uji coba acak terhadap 199 pasien dengan COVID-19 parah diberikan lopinavir-ritonavir (400/100 mg) dua kali sehari selama 14 hari selain perawatan standar dibandingkan mereka yang menerima perawatan standar saja.⁴²

4. **Tocilizumab** - Pedoman pengobatan dari Komisi Kesehatan Nasional China termasuk penghambat IL-6 tocilizumab untuk pasien dengan tingkat COVID-19 yang parah dan peningkatan kadar IL-6; agen tersebut sedang dievaluasi dalam uji klinis.

Ringkasan

Infeksi saluran napas akut yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 memiliki potensi yang cukup besar menyebar melewati metode penularan droplet. Jumlah kasus COVID-19 pada pasien anak yang masih relatif sedikit menyebabkan klinisi belum memiliki gambaran yang terlalu jelas mengenai mortalitas serta manifestasi klinis pada anak. Perlu diteliti lebih lanjut untuk mengkonfirmasi bagaimana COVID-19 dapat mempengaruhi kondisi klinis pasien anak.

Daftar Pustaka

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
2. World Health Organization. Coronavirus pandemic. Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia dari <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013;21:544-55.
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418-23.
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102-433. [In press]
6. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia dari <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
7. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N*

- Engl J Med. 2020;382:1564-67.
8. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa19.
 9. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterol*. 2020;158(6):1831-33.e3.
 10. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses: past, present, and future. *Epidemiology*. 2005;16:791-801.
 11. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol*. 2009;7(6):439-50.
 12. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*. 2018;149:58-74.
 13. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270.
 14. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
 15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
 16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
 17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
 18. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
 19. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1564-67.
 20. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know. *J Med Viral*. 2020;1-4.
 21. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507.
 22. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1135-38.
 23. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425-34.
 24. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol*. 2020;214:1-6.
 25. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296:E32-E40. [In press]
 26. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol*. 2020.
 27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 10229:1054-62.
 28. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020;323(16):1545-46.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia di <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
 30. United States Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of In-Home isolation for immunocompromised persons with COVID-19 (Interim Guidance). Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia di <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ending-isolation.html>
 31. United States Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of home isolation for persons with COVID-19 (Interim Guidance). Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia di <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-in-home-patients.html>
 32. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management. Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia di <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>
 33. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473.
 34. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. Diakses pada

- tanggal 22 Maret 2020. Tersedia di <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
35. Gilead. Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia di <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus>.
 36. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30:269.
 37. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929.
 38. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14:72.
 39. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giaratno A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; 57:279-83.
 40. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904.
 41. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 2020 Feb 17; 35(6):e79.
 42. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Patients Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. Diakses pada tanggal 22 Maret 2020. Tersedia di <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>

