

Pilihan Terapi Infeksi Covid-19 Pada Anak

Rejo^{1*}, Dewi Arradini², Aquartuti Tri Darmayanti³, Aris Widiyanto⁴,
Joko Tri Atmojo⁵

^{1,5}Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mamba'ul 'Ulum, Surakarta, ²Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mitra Husada, Karanganyar, ^{3,4}Ikatan Mahasiswa dan Alumni Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Sebelas Maret

*E-mail: rejopras6@gmail.com

Abstract

Background: Not all Covid-19 infections in children are mild and show a good prognosis, so it is very important to define them as a vulnerable population. Information related to the treatment of Covid-19 infection in children is still very limited, so the authors are interested in conducting a systematic review to discuss and provide information related to various types of drugs and treatment of Covid-19 infection in children. **Methods:** A systematic database search was carried out in July 2020 through the PUBMED and Google Scholar databases. Keywords used include: "children and COVID-19" and "COVID-19 in children and treatment" and "Covid-19 in children and management". **Results:** The results of the collection of articles were 7 articles that showed various alternative therapies for Covid-19 in children, including traditional Chinese medicine, providing antivirus, giving RNA inhibitors, giving supportive therapy in the form of oxygen. The principle of treatment or treatment in children must follow the symptoms caused by minimizing the administration of antiviral drugs. **Conclusion:** Supportive therapy is still an option, in the country of origin of the SARS-CoV2 virus, namely Cina, the principles of traditional medicine are widely used in children compared to medical treatment in the form of providing antivirals, because previous studies did not show high effectiveness of antivirals in children.

Keywords: children, covid-19, treatment

PENDAHULUAN

Sejak pertama kali terdeteksi belum ada obat yang secara khusus yang disepakati dan ditentukan oleh badan kesehatan dunia terkait infeksi Covid-19 pada orang dewasa ataupun anak-anak (Li *et al.*, 2020). Sebagian besar penelitian menunjukkan infeksi Covid-19 pada anak-anak memiliki manifestasi klinis yang ringan dan prognosis yang bagus (Hong *et al.*, 2020).

Sejumlah hipotesis dapat menjelaskan kerentanan yang rendah pada anak-anak terhadap virus Covid-19 diantaranya: belum matangnya fungsi enzim pengubah angiotensin 2 (*angiotensin-converting enzyme*) (ACE2) reseptor pada anak-anak, rendahnya level ACE2 menyebabkan anak-anak tidak mudah terinfeksi SARS-CoV, sistem kekebalan bawaan yang belum matang di

anak-anak kecil menghasilkan lebih sedikit peradangan dan akibatnya gejala yang lebih sedikit, dan kemungkinan reaktivitas silang antibodi terhadap virus lain (influenza, adenovirus, virus pernapasan syncytial, atau lainnya) dengan SARS-CoV-2, yang dapat memberikan perlindungan parsial (Elenga, 2020).

Namun demikian, tidak semua infeksi Covid-19 bergejala ringan pada anak-anak, sehingga sangat penting tetap menetapkan mereka sebagai populasi rentan, karena masih ada data terbatas tentang faktor risiko infeksi parah pada anak-anak (Sun *et al.*, 2020).

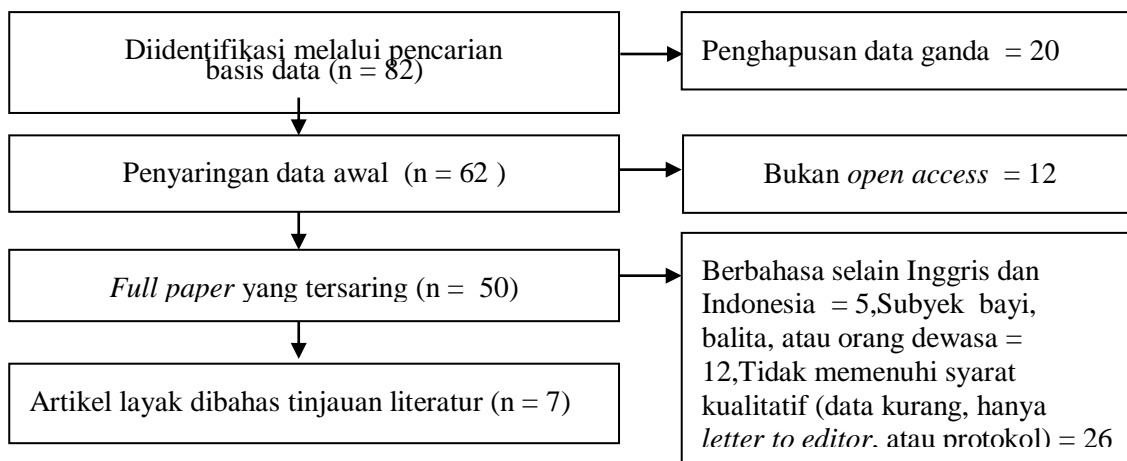
Beberapa obat terapeutik yang diberikan pada orang dewasa telah dilaporkan tidak sesuai untuk anak-anak. Perawatan pada pasien anak-anak, dibutuhkan perhatian khusus.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pengobatan tradisional Tiongkok dapat dipertimbangkan. Namun perkembangan penelitian menunjukkan penggabungan pengobatan konvensional dan obat antivirus relatif aman dan efektif untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan pada anak-anak (Li *et al.*, 2020).

Informasi terkait pengobatan infeksi Covid-19 pada anak masih sangat terbatas, tinjauan sistematis sebelumnya hanya menjabarkan alternative pengobatan Covid-19 pada anak berdasarkan terapi tradisional Cina (Ang *et al.*, 2020). Sehingga penulis tertarik untuk melakukan tinjauan sistematis untuk membahas dan memberikan informasi terkait berbagai jenis obat dan pengobatan infeksi Covid-19 pada anak-anak di berbagai negara. Hasil tinjauan sistematis ini dapat dijadikan bahan pertimbangan bagi penerapan pilihan pengobatan pada anak yang terinfeksi Covid-19 di Indonesia atau di berbagai tempat pelayanan kesehatan.

METODE PENELITIAN

Tinjauan sistematis dilakukan berdasarkan *Preferred Reporting Items*



Gambar 1. Alur Penelitian

for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Liberati *et al.*, 2009). Pencarian elektronik basis data dilakukan pada Juli 2020 melalui basis data PUBMED dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan antara lain: “*children and COVID-19*” dan “*COVID-19 in children and treatment*” dan “*Covid-19 in children and management*”.

Kriteria inklusi: artikel dengan desain studi case report, retrospektif, observasional, cohort, dan review dari design tersebut, yang dilakukan pada tempat pelayanan kesehatan terstandar untuk menangani Covid-19. Artikel lengkap dan tidak berbayar (*free full text*) dengan bahasa Inggris dan Indonesia. Subyek adalah anak-anak dengan rentang usia diatas 5 tahun hingga dibawah 17 tahun. Kriteria Eksklusi: *full paper* berbahasa Cina, Spanyol, Arab, Rusia, dan Perancis. Subyek masuk dalam kategori bayi, balita atau orang dewasa.

HASIL PENELITIAN

Setelah dilakukan proses pencarian melalui basis data, dan dilakukan penilaian kualitatif didapatkan hasil sebagai berikut:

Penulis dan tahun	Design Penelitian	Kandungan obat atau potensial terapi yang disarankan	Cara Pemberian	Kesimpulan
(Ang <i>et al.</i> , 2020)	Review kasus (<i>review from case report</i>)	Terdiri dari 56 jenis tumbuhan dengan beberapa klaster (ramuan) antara lain: 1. (<i>Angelicae Decursivae Radix, Belamcandae Rhizoma, Eriobotryae Folium, Trichosanthis Pericarpium, Scutellariae Radix, dan Artemisiae Annuae Herba</i>). 2. (<i>Armeniaca Semen, Lepidii seu Descurainiae Semen, Coicis Semen, Gypsum Fibrosum, dan Ephedrae Herba</i>). 3. Xuanbai Chengqi Tang + Ganlu Xiaodu Dan (<i>Gypsum Fibrosum, Rhei Radix et Rhizoma, Armeniaca Semen, Amarum, Trichosanthis Fructus, Talcum, Scutellariae Radix, Artemisiae Scopariae Herba, Acori Tatarinowii Rhizoma, Fritillariae Cirrhosae Bulbus,</i>	Klaster 1 dan 2 bisa diminum 3 kali atau lebih dan klaster 3 adalah resep untuk dikonsumsi dengan cara direbus.	Acuan penggunaan obat tradisional dalam pengobatan Covid-19 pediatrik. <i>Scutellariae Radix</i> dipasangkan dengan <i>Artemisiae Annuae</i> Herba dalam satu cluster. Di cluster lain, <i>Armeniaca Semen</i> dipasangkan dengan <i>Coicis Semen</i> dan <i>Ephedrae Herba</i> dipasangkan dengan <i>Gypsum Fibrosum</i> .

		<p><i>Akebiae Caulis,</i> <i>Agastachis Herba,</i> <i>Forsythiae Fructus,</i> <i>Amomi Fructus</i> <i>Rotundus, Menthae</i> <i>Herba,</i> <i>Belamcandae</i> <i>Rhizoma Rhei</i> <i>Radix et Rhizoma).</i></p>		
(Zimmermann and Curtis, 2020)	Review Kasus (<i>review from case report</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antibodi monoklonal (dari plasma manusia sembuh, plasma hewan atau diproduksi) 2. Lopinavir (plus ritonavir) 3. Chloroquine 4. Inhibitor Sintesis RNA 	Beberapa regimen diberikan secara oral.	<p>Pemilihan pengobatan harus memperhatikan :epidemiologi, klinis dan diagnostik, karena mayoritas anak-anak yang terinfeksi CoV baru memiliki kontak rumah tangga yang terdokumentasi</p>
(Kumar and Meena., 2020)	Review dari studi retrospektif efek non spesifik BCG	Efek non spesifik vaksin BCG	Pemberian vaksin BCG pada anak diharapkan memberi perlindungan terhadap virus SARS-CoV2.	<p>Tidak adanya penelitian RCT tentang vaksinasi BCG untuk pencegahan Covid-19. Sehingga perlu menunggu bukti dari</p>

					penelitian RCT
(Cai <i>et al.</i> , 2020)	<i>Case series</i> atau <i>case report</i>	Interferon α dan Lopinavir/ritonavir	Interferon α diberikan secara inhalasi dan antivirus diberikan secara oral.	Interferon α diberikan secara inhalasi dan antivirus diberikan secara oral.	Covid-19 cenderung lebih ringan, dan memiliki perjalanan klinis yang kurang agresif pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Dalam penelitian ini, gejala sembuh dengan cepat setelah pengobatan antivirus dan interferon α -2b diberikan pada anak-anak ini.
(Kaushik <i>et al.</i> , 2020)	<i>Review</i> dari <i>case report</i>	hydroxychloroquine atau lopinavir / ritonavir, terapi suportif dan pemberian oksigen	Perawatan suportif pada anak-anak yang kritis, uji coba hydroxychloroquine atau lopinavir / ritonavir harus dipertimbangkan	Perawatan suportif pada anak-anak yang kritis, uji coba hydroxychloroquine atau lopinavir / ritonavir harus dipertimbangkan	Manajemen utama perawatan adalah suportif. Pada pneumonia hydroxychloroquine atau lopinavir / ritonavir. Gejala

			penyakit ringan dapat dikelola dengan perawatan rumah sakit atau secara rawat jalan dengan isolasi rumah yang ketat dirumah.
(Gao <i>et al.</i> , <i>Case report</i> 2020)	Interferon α atau arbitol	Arbitol diberikan pada pasien yang intoleran terhadap interferon α . Tidak ada pemberian antivirus apapun pada pasien.	Interferon adalah perawatan anti-virus pertama yang di rekomendasikan. Dalam kasus intoleransi, arbitol bisa menjadi alternatif. Namun, perlu dievaluasi lebih lanjut. Selanjutnya, koktail ramuan Cina mungkin bisa membantu untuk memfasilitasi pemulihan.

(World Health Organization, 2020)	Pedoman dari laporan kasus, dan studi kohort	Pasien anak dengan tanda-tanda darurat perlu menerima saluran pernapasan dan terapi oksigen	Terapi oksigen untuk mencapai SpO ₂ ≥ 94%; jika tidak menunjukkan tanda-tanda darurat, target SpO ₂ adalah ≥ 90% (25). Disarankan menggunakan prong hidung (nasal prong) atau kanula hidung untuk pasien anak yang masih kecil karena lebih dapat diterima.	Belum ada bukti yang merekomendasikan pengobatan anti Covid-19 tertentu untuk pasien terkonfirmasi Covid-19. Terapeutik anti Covid-19 yang masih diteliti hanya dapat digunakan dalam uji acak terkendali yang disetujui
-----------------------------------	--	---	---	--

PEMBAHASAN

Peneliti menemukan artikel terkait penggunaan pengobatan tradisional Cina, pada anak terinfeksi Covid-19. Hasil analisis jaringan pada penelitian sebelumnya menunjukkan *Scutellariae Radix*, *Artemisiae*, *Annuae Herba*, dan *Belamcandae Rhizoma* ditemukan berkorelasi dalam satu klaster. Dalam teori pengobatan tradisional, ketiga tumbuhan ini memiliki efek menurunkan panas dan detoksifikasi (Ang *et al.*, 2020). *Scutellariae Radix* biasa digunakan untuk pengobatan penyakit virus seperti influenza, infeksi saluran pernapasan atas, dan pneumonia (Li and Peng, 2013).

Baicalin yang merupakan senyawa bioaktif utama yang berasal dari *Scutellariae Radix*, juga dilaporkan efek sebagai antivirus terhadap SARS.

Demikian pula, *Artemisiae*, *Annuae Herba* dilaporkan memiliki senyawa antivirus dan menunjukkan efek penghambatan pada virus SARS. Selain itu, *Belamcandae Rhizoma* juga telah sering digunakan untuk pengobatan radang dan gangguan tenggorokan (Chen *et al.*, 2004).

Armeniacae Semen dan *Coicis Semen* dikorelasikan satu sama lain pada klaster kedua. Kombinasi ini sering diresepkan bersama-sama untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan atas karena keduanya memiliki efek menenangkan paru-paru dalam pengobatan tradisional. *Armeniacae Semen* merupakan salah satu formula herbal yang direkomendasikan untuk pengobatan Covid-19 pediatrik (Xi and Gong., 2017).

Virus SARS-CoV memiliki banyak spesies namun mereka memiliki beberapa protein yang sama, protein ini sangat berguna untuk merancang obat baru. Salah satu persamaannya adalah struktur permukaan spike *glikoprotein S* yang bertanggung jawab atas interaksi sel virus. Antibodi monoklonal akan melawan spike *glikoprotein S*, sehingga menghalangi fusi virus SARS-CoV dengan sel manusia untuk mengurangi kematian pasien (Jiang *et al.*, 2014; Channappanavar *et al.*, 2015).

Protein lain yang terlibat dalam replikasi virus adalah *proteinase*, yang dihambat oleh lopinavir. Namun, seperti sebelumnya menyebutkan, lopinavir (plus ritonavir) telah terbukti efektif terhadap CoVs pada hewan dan penelitian tidak acak tentang SARS-CoV manusia. Namun, hasil ini dianggap tidak meyakinkan karena potensi bias seleksi (Chan *et al.*, 2015).

Chloroquin biasa digunakan untuk melawan malaria dan penyakit autoimun dapat meningkatkan pH endosom sehingga menghambat fusi sel virus dan mengganggu glikosilasi seluler reseptor SARS-CoV. Sehingga *chloroquin* berpotensi menjadi obat antivirus spektrum luas. Selain itu, klorokuin memiliki kemampuan memodulasi aktivitas kekebalan yang berpotensi meningkatkan efek antivirus *in vivo* (Lee *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2020).

Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa ribavirin, analog guanosisin terbukti tidak efektif atau bahkan berbahaya terhadap SARS-CoV dan MERS-CoV. Immucillin-A, analog adenosin baru itu baru-baru ini telah dikembangkan karena dapat menghambat polimerase RNA virus termasuk SARS-CoV dan MERS-CoV (Warren *et al.*, 2014).

Penghambat helikase (yang merupakan protein pengurai beruntai RNA ganda) mungkin berguna dalam pengobatan CoV, hal ini dapat mengurangi pembentukan vesikula membran ganda, sebuah ciri khas replikasi CoV2. Selain itu oligomerizer caspase untai ganda yang diaktifkan RNA (*A double-stranded RNA activated caspase oligomerizer/DRACO*) yang menargetkan RNA untai ganda virus yang panjang dan menginduksi apoptosis sel yang terinfeksi, mungkin juga berguna dalam pengobatan CoV (Zimmermann and Curtis, 2020).

Bila terjadi pelemahan oksigenasi pada pasien anak dengan memperhatikan OI (Indeks Oksigenasi) dan OSI (Indeks Oksigenasi dengan SpO₂), maka terapi yang dianjurkan antara lain gunakan PaO₂ jika tersedia. Jika PaO₂ tidak tersedia, hilangkan FiO₂ agar SpO₂ tetap $\leq 97\%$ (World Health Organization, 2020). Para peneliti sedang mengeksplorasi potensial vaksin yang dapat memberikan efek kekebalan pada tubuh anak, salah satunya adalah Bacille Vaksin Calmette-Guérin (BCG) untuk Covid-19. Namun demikian, kita harus memahami mekanisme tindakan BCG, dasar dari kemungkinan penggunaan vaksin BCG melawan Covid-19 terletak pada efek non-spesifiknya (NSE) atas sistem kekebalan. NSE dari BCG dapat meningkatkan potensi respon imun bawaan tubuh melalui mekanisme epigenetik.

Mekanisme epigenetik dapat merubah sel bawaan dan bertindak sebagai peningkat respon imun terhadap tantangan sekunder. Respon yang meningkatkan ini sangat populer dikenal sebagai imunitas terlatih dan sangat khas pada vaksin BCG. Kekebalan terlatih ini juga menawarkan perlindungan terhadap berbagai patogen *Salmonella*, *Shigella*,

malaria, dan virus pernapasan (Elenga, 2020).

KESIMPULAN DAN SARAN

Mayoritas pasien dengan Covid-19 adalah orang dewasa. Di antara 44.672 pasien di Cina dengan infeksi yang dikonfirmasi, 2,1% berada di bawah usia 20 tahun (Atmojo et al., 2020). Penelitian menunjukkan melaporkan bahwa hanya sekitar 1% anak-anak yang tertular Covid-19. Sehingga masih belum banyak tersedia data presentasi klinis Covid-19 pada anak-anak. Pengobatan yang dilakukan tidaklah jauh berbeda dengan pengobatan Covid-19 pada orang dewasa.

Prinsip pengobatan pada anak harus mengikuti gejala yang ditimbulkan dengan meminimalisir pemberian obat antivirus. Terapi suportif masih menjadi pilihan, di negara asal virus SARS-CoV2 yakni Cina, prinsip pengobatan tradisional banyak digunakan pada anak dibandingkan pengobatan medis berupa pemberian antivirus, karena penelitian sebelumnya tidak menunjukkan efektifitas antivirus yang tinggi pada anak-anak, sehingga penulis menyarankan untuk meminimalisir penggunaan antivirus pada anak bila tidak menunjukkan gejala yang parah.

DAFTAR RUJUKAN

- Atmojo, J., Akbar, P., Kuntari, S., Yulianti, I., & Darmayanti, A. (2020). Definision And The Most Active Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Sars-Cov-2) Atau Covid-19. *Jurnal Pendidikan Kesehatan (E-Journal)*, 9(1), 57-64. doi:10.31290/jpk.v9i1.1513.
- Ang, L. Won, Kim, Ah, Zhang, Soo. (2020). S Herbal medicine for treatment of children diagnosed with COVID-19: A review of guidelines. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 39 (2020) 101174. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101174>.
- Cai, J. Sun, Huang, Gamber, Wu, and He. (2020). Clinical features and the treatment of children with COVID-19: A case series from Wenzhou, China', *Journal of Medical Virology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 0–3. doi: 10.1002/jmv.26092.
- Channappanavar, R. Lu, Xia, Du, Meyerholz, Perlman, Jiang. (2015). Protective effect of intranasal regimens containing peptidic middle east respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor against MERS-CoV infection', *Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1093/infdis/jiv325.
- Chan JFW , Yao Y, Yeung ML, Deng W , Bao L, Jia L, et al. (2015). Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015;212:1904–1913. DOI: 10.1093/infdis/jiv392.
- Elenga, N. (2020). The Imperative of Early Treatment for Children With COVID-19 Infection', *Indian Pediatrics*, 57(6), pp. 587–588. doi: 10.1007/s13312-020-1871-1.
- Chen, K.H. et al. (2004). In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds, *J. Clin. Virol*. 31 (1) (2004) 69–75.

- Gao, Y. Gao, Zhang, Sui, Xu. (2020). Clinical Features and Treatment Protocol in Eleven Chinese Children with Mild COVID-19', *Indian Journal of Pediatrics*. The Indian Journal of Pediatrics, p. 12098. doi: 10.1007/s12098-020-03352-6.
- Hong, H. Wang, Chung, Chen. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children', *Pediatrics and Neonatology*. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.
- Jiang, L. Wang, Zuo, Shi, Poon, Wu, *et al.* (2014). Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein', *Science Translational Medicine*. doi: 10.1126/scitranslmed.3008140.
- Kaushik, A., Gupta, S. and Sood, M. (2020). COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management-Correspondence', *Indian Journal of Pediatrics*. The Indian Journal of Pediatrics, 1. doi: 10.1007/s12098-020-03374-0.
- Lee, H. (2015). Inhibitor Recognition Specificity of MERS-CoV Papain-like Protease May Differ from That of SARS-CoV', *ACS Chemical Biology*. doi: 10.1021/cb500917m.
- Li, Yanqing, Bi, Li, Hu, Wang, *et al.* (2020). The effectiveness and safety of traditional Chinese medicine for the treatment of children with COVID-19', *Medicine*, 99(30), p. e21247. doi: 10.1097/md.-0000000000021247.
- Liberati, A. Altman, Tetzlaff, Mulrow, Gotzsche, Ioannidis, Clarke, *et al.* (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration', *Bmj*, 339(jul21 1), pp. b2700–b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
- Sun, D. Li, Lu, Xiao, Ren, Zhang, Liu (2020). Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study', *World Journal of Pediatrics*. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
- S.Y. Xi, Y.W. Gong. (2017). Essentials of Chinese Materia Medica and Medical Formulas: New Century Traditional Chinese Medicine, first ed., Academic Press, 2017.
- T. Li, T. Peng. (2013). Traditional Chinese herbal medicine as a source of molecules with antiviral activity, *Antivir. Res.* 97 (1). 1–9.
- Wang, M. Cao, Zhang, Yang, Liu, Xu, *et al.* (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro', *Cell Research*. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- Warren, T. K. Wells, Panchal, Stuthman, Garza, Van Tongeren, *et al.* (2014). Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430', *Nature*. doi: 10.1038/nature13027.

World Health Organization. (2020). Tatalaksana klinis infeksi saluran pernapasan akut berat (SARI) suspek penyakit COVID-19', *World Health Organization*, 4(March), pp. 1–25.

Zimmermann, P. and Curtis, N. (2020). Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children', *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(5), pp. 355–368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.