

**PERBEDAAN RERATA KADAR HEMOGLOBIN ANTAR
TINGKAT KEPARAHAN *COVID-19* PADA ANAK
(Studi Analitik Observasional di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi)**

SKRIPSI

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai Gelar Sarjana Kedokteran



Disusun oleh :

ZHANIA FITRI FEBRILIA

30101800189

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**PERBEDAAN RERATA KADAR HEMOGLOBIN ANTAR
TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 PADA ANAK
(Studi Analitik Observasional di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

ZHANIA FITRI FEBRILIA

30101800189

telah dipertahankan di depan dewan penguji
pada tanggal 13 Februari 2023
dan dinyatakan memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

dr.Sri Privantini Sp.A

Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji

dr. Ulfah Dian Indrayani, M.Sc.

dr. Mohamad Arif, Sp.PD

Semarang, 13 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF.

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama: Zhania Fitri Febrilia

NIM: 30101800189

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“PERBEDAAN RERATA KADAR HEMOGLOBIN ANTAR TINGKAT
KEPARAHAN *COVID-19* PADA ANAK ”**

(Studi Analitik Observasional di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi)

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 13 Februari 2023
Yang menyatakan,



Zhania Fitri Febrilia

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugerah dan rahmatNya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan Skripsi yang berjudul: **“PERBEDAAN RERATA KADAR HEMOGLOBIN ANTAR TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 PADA ANAK”**. Skripsi ini penulis susun untuk melengkapi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulisan skripsi ini terselesaikan dengan baik atas perijinan, bimbingan dan bantuan teknis dari berbagai pihak, yang dalam kesempatan ini penulis bersama menyampaikan ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr.dr Sri Priyantini Mulyani Sp. A dan dr.Ulfah Dian Indrayani, M.Sc, selaku dosen pembimbing I dan II atas segala kontribusi keilmuannya dan keluangan waktu serta pikiran dalam membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
3. Dr.dr. Danis Pertiwi M.Si.Med.,Sp.PK selaku dosen penguji 1 dan dr.Mohammad Arif ,Sp.PD. selaku dosen penguji 2 yang telah meluangkan waktu untuk memberikan arahan, koreksi serta memberi masukan hingga terselesaikannya Skripsi ini.
4. Kepada Direktur RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi yang telah memberikan izin penelitian skripsi ini

5. Kedua orang tua penulis, Bapak Bagus Sadaryanto dan Ibu Sri Muntari yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasihat, harapan, serta kesabaran yang luar biasa dalam setiap langkah penulis, yang merupakan anugrah terbesar yang menyertai langkah penulis.
6. Serta semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penelitian ini dan tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Hanya panjatan do'a yang penulis bisa sampaikan, semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang telah diberikan oleh semua pihak. Penulis menyadari atas kekurangsempurnaan skripsi ini, dan oleh karena itu penulis terbuka atas kritik dan saran yang membangun guna perbaikan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat dan dapat memberikan wawasan bagi pembaca dan bagi mahasiswa kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb

Semarang, 08 Februari 2023

Zhania Fitri Febrilia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan umum.....	3
1.3.2. Tujuan khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. <i>Corona Virus Disease</i> 2019 (COVID-19).....	5
2.2. Karakteristik COVID-19 Pada Anak.....	6
2.2.1. Usia Anak.....	6
2.2.2. Jenis Kelamin Anak.....	7
2.2.3. Penyakit Yang Mendasari.....	7
2.2.4. Ras.....	9
2.3. Patogenesis COVID-19 pada Anak.....	9
2.4. Manifestasi Klinis COVID-19 pada Anak.....	12
2.4.1. Tingkat keparahan COVID-19.....	13

2.4.2.	Penegakkan diagnosis COVID-19 pada anak.....	14
2.5.	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Derajat COVID-19.....	15
2.5.1.	Penyakit jantung bawaan.....	15
2.5.2.	Penyakit paru-paru Kronis.....	16
2.5.3.	<i>Obesitas</i>	16
2.5.4.	<i>Down Syndrom</i>	17
2.5.5.	Diabetes Tipe 1.....	17
2.5.6.	<i>Cerebral Palsy</i>	18
2.6.	Hemoglobin.....	18
2.6.1.	Definisi.....	18
2.6.2.	Kadar hemoglobin.....	18
2.6.3.	Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin.....	19
2.7.	Hubungan Kadar Hemoglobin dengan COVID-19 Anak.....	21
2.8.	Kerangka Teori.....	24
2.9.	Kerangka Konsep.....	24
2.10.	Hipotesis.....	24
BAB III METODE PENELITIAN.....		25
3.1.	Jenis Penelitian.....	25
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	25
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	25
3.2.2.	Definisi Operasional.....	25
3.3.	Populasi dan Sampel.....	26
3.3.1.	Populasi.....	26
3.3.2.	Sampel.....	27
3.4.	Besar sampel.....	27
3.5.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	28
3.6.	Cara Penelitian.....	29
3.6.1.	Perencanaan.....	29
3.6.2.	Pelaksanaan penelitian.....	29
3.6.3.	Pengolahan Data.....	30
3.7.	Alur Penelitian.....	31

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.9. Analisis Data.....	32
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1. Hasil Penelitian.....	33
4.2. Pembahasan.....	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
5.1. Kesimpulan.....	38
5.2. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39
LAMPIRAN.....	48



DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>angiotensin-converting enzyme 2</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
AS	: Amerika Serikat
BAL	: <i>bronchoalveolar lavage</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease 2019</i>
Fe ²⁺	: Ferro
FiO ₂	: <i>fraction of inspired oxygen</i>
ICU	: <i>intensive care unit</i>
IFN	: interferon
IgM	: Imunoglobulin M
IL	: Interleukin
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome – Corona Virus</i>
PaO ₂	: <i>partial pressure of oxygen</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PIMS	: <i>pediatric inflammatory multisystem syndrome</i>
RAS	: sistem renin angiotensin
RAT	: <i>rapid antigen test</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	: <i>Real time polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SpO ₂	: Saturasi oksigen darah
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
Th1	: Sel T Helper 1
TMPRSS2	: <i>Transmembran Protease Serin Protease-2</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Kadar Hemoglobin Normal.....	19
Tabel 4.1.	Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 Anak-anak.....	33
Tabel 4.2.	Analisis perbedaan kadar Hemoglobin menurut tingkat keparahan COVID-19.....	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	24
Gambar 2.2. Kerangka Konsep.....	24
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	31





DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Pasien.....	49
Lampiran 2. Hasil Analisis Statistik.....	54
Lampiran 3. Surat pendahuluan penelitian.....	59
Lampiran 4. Surat keterangan penelitian.....	60
Lampiran 5. <i>Ethical Clearence</i>	61
Lampiran 6. Undangan Hasil.....	62



INTISARI

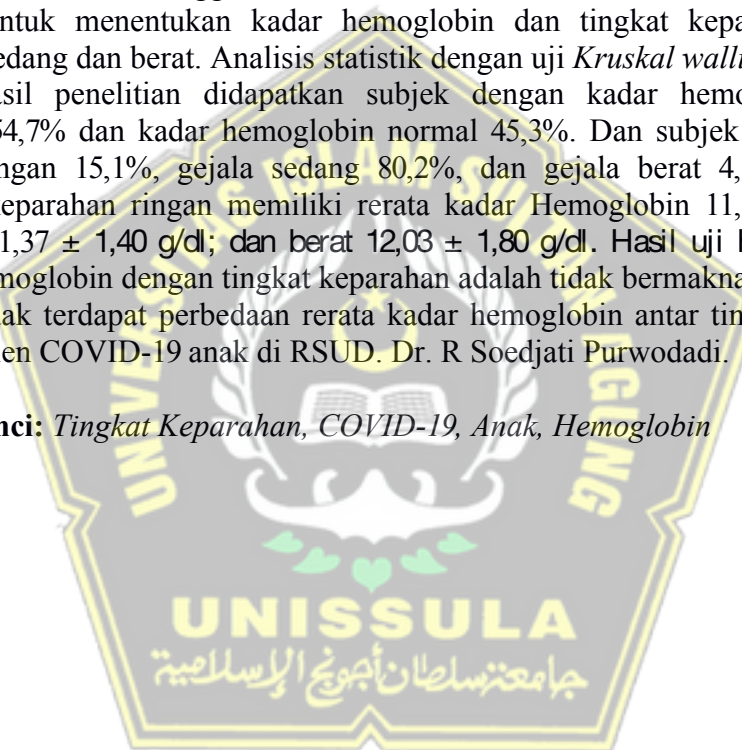
Coronavirus dapat menyerang anak-anak dengan anemia ditandai dengan kadar hemoglobin yang rendah. Penurunan hemoglobin dapat memperburuk kondisi anak dengan COVID-19. Semua anak dengan *pediatric inflammatory multisystem syndrome* mengalami penurunan kadar hemoglobin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan COVID-19 pada anak.

Penelitian observasi dengan desain *cross sectional*. Sample adalah pasien COVID-19 usia 6-18 tahun yang dirawat inap di RSUD Dr.R. Soedjati Purwodadi dari 1 januari 2021 hingga 31 desember 2021. Data diambil dari rekam medis pasien untuk menentukan kadar hemoglobin dan tingkat keparahan menjadi ringan, sedang dan berat. Analisis statistik dengan uji *Kruskal wallis*.

Hasil penelitian didapatkan subjek dengan kadar hemoglobin rendah sebesar 54,7% dan kadar hemoglobin normal 45,3%. Dan subjek yang memiliki gejala ringan 15,1%, gejala sedang 80,2%, dan gejala berat 4,7%. Kelompok tingkat keparahan ringan memiliki rerata kadar Hemoglobin $11,13 \pm 1,08$ g/dl; sedang $11,37 \pm 1,40$ g/dl; dan berat $12,03 \pm 1,80$ g/dl. Hasil uji hipotesis antara kadar hemoglobin dengan tingkat keparahan adalah tidak bermakna, $p=0,220$.

Tidak terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan pada pasien COVID-19 anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.

Kata kunci: *Tingkat Keparahannya, COVID-19, Anak, Hemoglobin*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus disease timbul pada bulan Desember tahun 2019 serta pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei di China dikenal oleh masyarakat dengan nama COVID-19 (Al-Ani & Acharya, 2020). *World Health Organization* menyampaikan bahwa virus COVID-19 memiliki sebutan nama yaitu dengan sebutan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), nama penyakitnya dengan sebutan *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) (PDPI, 2020). Penelitian telah menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang terdaftar dalam keluarga beta coronavirus yang sama dengan SARS-CoV-1 serta MERS-CoV. Virus SARS-CoV-2 memakai angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) sebagai reseptor untuk mengikat host sel (Dioguardi *et al.*, 2021). Anak-anak dapat tertular COVID-19 tanpa dipengaruhi perbedaan gender dan tanpa memandang usia (Dioguardi *et al.*, 2021). Anak yang tertular terinfeksi SARS-CoV-2 tidak menimbulkan gejala atau gejala ringan, paling sering demam, batuk, radang tenggorokan, gejala gastrointestinal dan perubahan indra penciuman atau pengecap (Zimmermann Curtis, 2020).

Data di Indonesia menunjukkan bahwa kasus positif COVID-19 pada anak adalah sebesar 3.965 pada anak berusia 0-1 tahun, 5.620 pada anak berusia 2-5 tahun, dan 26.946 pada anak berusia 6-17 tahun. Hal ini menunjukkan persentase populasi anak adalah sekitar 8,91% (Kementerian

Kesehatan RI, 2020). Data di wilayah Jawa Tengah pada tahun 2020-2022 sebanyak 7949 anak (Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2020) .Jumlah positif COVID-19 di kota Purwodadi tahun 2021 yaitu sebanyak 7602 orang dan 477 adalah anak yang memiliki usia dibawah 18 tahun yang positif dalam tes PCR (Dinas Kesehatan Kota Purwodadi, 2020).

Hemoglobin merupakan protein tetrameric eritrosit dan terdiri dari empat gugus heme, masing-masing yang membutuhkan penggabungan satu ion Fe^{2+} untuk pengikatan oksigen. (Gunadi *et al.*, 2016). Gagasan anemia sebagai salah satu faktor yang berperan dalam mempengaruhi perjalanan klinis COVID-19 didapatkan dari hasil penelitian (Tiwari *et al.*, 2020). Provinsi Jawa Tengah memiliki angka kejadian kasus anemia sebesar 57,7% serta hal tersebut menjadi masalah dalam kesehatan masyarakat dikarenakan persentase yang masih diatas 20% (Hermiaty Nasruddin *et al.*, 2021) untuk tahun 2021 anak yang terkena anemia di Kota Purwodadi sebanyak 166 anak (Dinas Kesehatan Kota Purwodadi, 2021). Kadar hemoglobin berpengaruh pada proses viskositas darah yang akan mempengaruhi tahanan pada aliran darah pembuluh perifer dan peningkatan curah jantung yang nantinya akan berpengaruh pada ketahanan tubuh terhadap penyakit. Penelitian tersebut melaporkan bahwa sebanyak 54,5% anak-anak mengalami anemia dengan 45,5% diantaranya memiliki kadar hemoglobin kurang dari 10 mg/dL (Tiwari *et al.*, 2020). Pada anak dengan penurunan kadar hemoglobin ini memiliki perburukan kondisi yang signifikan dari pada anak dengan kadar hemoglobin normal. Pada anak yang

memiliki kadar hemoglobin normal, proses perburukan penyakit akibat COVID-19 terjadi lebih lambat bahkan mengalami kemajuan dalam proses penyembuhan. Hasil serupa juga didapatkan penelitian yang melaporkan bahwa hampir seluruh pasien anak yang mengalami COVID-19 tingkat berat, yaitu *pediatric inflammatory multisystem syndrome* (PIMS), terbukti mengalami anemia (Shahemoglobinaznejad *et al.*, 2020).

Saat ini di Purwodadi belum terdapat penelitian tentang perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan *COVID-19* pada anak. Terkait hal tersebut peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui lebih lanjut apakah ada perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan *COVID-19* pada anak.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan *COVID-19* pada anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan *COVID-19* pada anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui gambaran subjek penelitian menurut klasifikasi derajat keparahan COVID-19 ringan, sedang, berat.
2. Untuk mengetahui gambaran kadar hemoglobin pasien COVID-19 pada anak.
3. Untuk menganalisis perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan penyakit pasien COVID-19 pada anak.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis

1. Hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan tentang perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan penyakit pasien COVID-19 pada anak usia 6-18 tahun.

1.4.2. Manfaat praktis

1. Bagi Klinisi, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bahwa tidak terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan penyakit pasien COVID-19 pada anak.
2. Bagi Masyarakat, masih ada kemungkinan status kadar hemoglobin antar individu mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) adalah suatu penyakit yang timbul akibat dari *Severe-Acute-Respiratory-Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2)* dan saat ini menyebabkan pandemi di seluruh dunia. Penyakit ini pertama kali ditemukan pada bulan Desember Tahun 2019, di Kota Wuhan, Cina. WHO menyampaikan pada 11 Maret 2020 bahwa penyakit tersebut merupakan penyakit yang menjadi penyakit global serta masuk kedalam kategori penyakit pandemi, sedangkan Kepedulian Internasional pada 30 Januari 2020 menyampaikan bahwa penyakit tersebut sebagai Darurat Kesehatan Masyarakat (Suganthan, 2019).

Studi kohort epidemiologi besar pertama pada anak-anak yang terinfeksi COVID-19 pertama kali diterbitkan oleh Pusat Pengendalian Penyakit (CDC) China yang menunjukkan insiden rendah penyakit parah dan kritis pada anak-anak (5,9%; N = 2135) dan hanya satu kematian (Wu & McGoogan, 2020). Saat ini, hanya ada 3 meta-analisis besar dan tinjauan sistematis pada anak-anak dengan COVID-19. Tinjauan sistematis terhadap 7.780 anak-anak dengan infeksi COVID-19, yang mencakup total 131 penelitian, mengungkapkan hanya 1% anak-anak dengan penyakit kritis dan tingkat kematian 0,1% (Chan *et al.*, 2020). Meta-analisis lain, yang terdiri dari 48 penelitian, juga menunjukkan bahwa hanya sekitar 12% anak-anak

yang menderita penyakit parah dan kritis. Meta-analisis ini mengungkapkan tidak ada kematian pada anak (Liu *et al.*, 2020). Secara umum memang didapatkan COVID-19 pada anak cukup ringan dan tingkat kematian kasusnya jauh lebih rendah daripada dewasa.

2.2. Karakteristik COVID-19 Pada Anak

2.2.1. Usia Anak

Kasus COVID-19 paling sering menyerang pada anak-anak pada usia 3, 9, serta 11 tahun. Hal ini dikarenakan anak-anak memiliki sistem imun, dimana seorang anak memiliki paru-paru serta jaringan usus yang mempunyai kadar sel T regulator lebih tinggi, hal tersebut berguna dalam menekan respon imun (Lingappan *et al.*, 2020).

Pada bayi yang baru lahir serta bayi yang masih berusia muda memiliki resiko lebih tinggi untuk terkena COVID-19, hal tersebut dikarenakan bayi belum memiliki antibodi yang kuat dalam melawan virus COVID-19, bayi hanya memiliki antibodi maternal yang diperoleh dari ibu hal tersebut tidak memungkinkan untuk melindungi serta menghadapi virus SARS-CoV-2 (Dhochak *et al.*, 2020).

Pada fase awal pasca kelahiran, sel CD4⁺ T juga dapat bermasalah dalam memproduksi sitokin-sitokin proinflamasi. Sel T memiliki peranan penting dalam melawan virus, apabila sel T tidak memiliki kemampuan yang baik pada fase awal pasca kelahiran bayi

hal tersebut dapat berpengaruh terhadap rentannya bayi terhadap SARS-CoV-2 pada bayi (Yuki *et al.*, 2020).

2.2.2. Jenis Kelamin Anak

Angka kejadian kasus anak pada COVID-19 lebih sering dijumpai pada jenis kelamin laki-laki apabila dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan. Han *et al.* (2020) dalam artikelnya menyebutkan bahwa kasus COVID-19 pada anak laki-laki sebanyak 53 yang memiliki persentase (58%) sedangkan kasus pada perempuan sebanyak 38 anak yang memiliki persentase (42%). Artikel Zheng *et al.* (2020) juga menjelaskan bahwa angka kejadian pada anak laki-laki yang lebih tinggi, yaitu sebesar 28 (53,9%) anak laki-laki apabila dibandingkan dengan angka kejadian anak perempuan sebesar 24 (46,1%).

Selain itu, perempuan memiliki kadar ekspresi ACE-2 yang lebih rendah apabila dibandingkan dengan laki-laki hal tersebut disebabkan oleh adanya kombinasi dari 2 gen terkait dari genetic X yang lebih berperan apabila dibandingkan dengan ekspresi yang muncul dari keterkaitan genetic X dan homolog Y pada laki-laki (Penna *et al.*, 2020).

2.2.3. Penyakit Yang Mendasari

Penelitian Huang *et al.* (2020) menyampaikan bahwa anak-anak memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap COVID-19 hal

tersebut disebabkan oleh daya tahan tubuh pada anak-anak belum berfungsi dengan sempurna sehingga kekebalan tubuh pada anak-anak belum matang yang dapat menyebabkan anak lebih rentan terhadap penyakit infeksi sistem pernapasan, serta memiliki gejala yang lebih bervariasi sehingga produksi dari antibodi serta imunitas silang dapat timbul. Berikut beberapa karakteristik COVID-19 pada anak:

a. Masalah Pada Sistem Pernafasan

COVID-19 yang menyerang pada anak-anak mempunyai gejala yang khas yaitu berupa gejala yang tidak berat seperti, demam, batuk, serta terasa mudah lelah. Gejala lain yang dapat dialami oleh pasien COVID-19 adalah sumbatan pada hidung serta nyeri kepala (Mustafa & Selim, 2020).

b. Masalah pada Sistem Pencernaan

Gejala yang dapat timbul pada anak dapat berupa permasalahan pada sistem pencernaan yang berupa rasa tidak nyaman pada perut, rasa mual, muntah, perut yang sakit, serta diare (Hong *et al.*, 2020).

c. Penyakit Lainnya

Kasus COVID-19 pada anak juga mempunyai resiko yang dapat muncul berupa timbulnya berbagai macam komplikasi akibat penyakit COVID-19, contohnya adalah Acute respiratory

distress syndrome (ARDS), myocarditis serta syok septic (Sankar *et al.*, 2020).

2.2.4. Ras

Anak-anak Hispanik dan kulit hitam memiliki tingkat rawat inap terkait COVID-19 tertinggi. Meskipun tingkat rawat inap lebih rendah untuk orang Hispanik daripada orang kulit hitam dan kulit putih. Komunitas ras Hispanik mungkin berisiko lebih tinggi untuk infeksi SARS-CoV-2 dengan penurunan peluang untuk menjaga jarak sosial, yang mungkin juga memengaruhi anak-anak yang tinggal disana. Menurut penelitian dari wilayah Baltimore-District of Columbia menemukan prevalensi infeksi SARS-CoV-2 yang lebih tinggi dikomunitas Hispanik dibandingkan dengan komunitas ras dan etnis lainnya (Lindsay *et al.*, 2020).

2.3. Patogenesis COVID-19 pada Anak

Secara historis, virus SARS-CoV serta *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) menyebabkan wabah masing-masing pada tahun 2003 dan 2012 (Fehr & Perlman, 2015). SARS-CoV dan SARS-CoV-2 sama-sama mengikat enzim yang dapat mengubah angiotensin 2 (ACE2) yang merupakan bagian dari sistem renin angiotensin (RAS). Aktivasi RAS dimulai dengan produksi renin oleh aparatus jukstaglomerulus ginjal. Renin dapat merubah angiotensinogen menjadi angiotensin 1, yang kemudian

diubah menjadi bentuk aktifnya angiotensin II oleh angiotensin converting enzyme (ACE) (Verdecchia *et al.*, 2020).

Reseptor ACE2 merupakan reseptor fungsional yang digunakan oleh SARS-CoV dan SARS-CoV-2 untuk memasuki jantung, usus, ginjal, dan sel inang endotel serta sel alveolus tipe II melalui protein *spike* virus (S) (Hoffmann *et al.*, 2020). Protein S membutuhkan pembelahan oleh protease untuk mengikat membran sel dan masuk ke sel inang. Beberapa protease inang dapat membelah protein S dari SARS-CoV-2, termasuk transmembran protease serin protease-2 (TMPRSS2) dan cathepsin L protease. Enzim TMPRSS2 ini sangat penting untuk masuknya virus dan menyebar pada inang yang terinfeksi oleh SARS-CoV-2 (Walls *et al.*, 2020).

Endositosis berikutnya dari virus SARS-CoV-2 yang terikat dengan reseptor ACE2 menyebabkan pengurangan molekul ACE2 yang diekspresikan pada permukaan sel (Bourgonje *et al.*, 2020). Oleh karena itu, SARS-CoV-2 membatasi aktivitas jalur metabolisme yang dimediasi ACE2 dan dengan demikian mendorong meningkatkan aktivitas inflamasi di paru-paru dan miokardium (Santos *et al.*, 2018). Model hewan dari sindrom gangguan pernafasan akut (ARDS) yang dapat dirangsang oleh infeksi SARS-CoV dan SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa regulasi ACE2 yang turun menyebabkan ketidakseimbangan aktivitas ACE/ACE2 dan mengakibatkan akumulasi angiotensin II, serta peningkatan dari respon pro-inflamasi (Wösten-van Asperen *et al.*, 2011).

Secara epidemiologi, telah diketahui bahwa anak-anak tidak terlalu terpengaruh COVID-19 dibandingkan dewasa. Sebuah teori yang dapat menjelaskan fenomena ini menyatakan bahwa karena ACE2 mengurangi peradangan, sehingga penurunan aktivitas ACE2 paru dapat menyebabkan peradangan paru-paru (Santos *et al.*, 2018). Seiring bertambahnya usia, ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 paru-paru semakin meningkat, sehingga SARS-CoV-2 lebih sulit untuk masuk dan bereplikasi di sel saluran napas anak. Hal ini menunjukkan bahwa anak-anak dan remaja memiliki ketahanan relatif terhadap SARS-CoV (Wösten-van Asperen *et al.*, 2011).

Respon imun awal terhadap infeksi virus pada anak-anak ditandai dengan tingkat aktivasi yang lebih tinggi dari respon imun bawaan yang berhubungan dengan interferon (IFN) dan oleh tingkat yang lebih tinggi dari Th1 serta sel *natural killer* dibandingkan dengan orang dewasa (Channappanavar *et al.*, 2014). Sebelumnya telah diketahui bahwa SARS-CoV-2 menjadi antagonis pensinyalan IFN tipe I, sehingga replikasi virus yang cepat berkembang pada tahap awal infeksi virus pada orang dewasa (Huang *et al.*, 2020). Selama infeksi SARS-CoV-2, penurunan regulasi pensinyalan IFN tipe I dapat mengakibatkan penurunan respons Th1, serta peningkatan respons Th2 dan imunitas adaptif yang memainkan peran sentral dalam perkembangan komplikasi lanjut COVID-19 dewasa (Xu *et al.*, 2020). Hal inilah yang menjadi pembeda patogenesis COVID-19 pada anak-anak serta dewasa.

2.4. Manifestasi Klinis COVID-19 pada Anak

Awalnya data tentang COVID-19 pediatrik meyakinkan karena sebagian besar anak-anak memiliki penyakit ringan atau tanpa gejala. Data yang lebih baru pun menunjukkan bahwa anak-anak yang didiagnosis dengan COVID-19 memiliki prognosis yang sangat baik, meskipun studi longitudinal tetap diperlukan untuk memverifikasi temuan ini (Lu *et al.*, 2020). Setelah masa inkubasi rata-rata antara 3 hingga 7 hari, anak-anak bisa saja memunculkan gejala. Tidak adanya gejala klinis pada anak-anak telah dilaporkan dalam proporsi variabel mulai dari 4,4% (Dong *et al.*, 2020) sampai 39% (Bellino *et al.*, 2020).

Gejala demam (biasanya di bawah 39°C) dan batuk merupakan dua gejala utama yang dilaporkan. Gambaran klinis lain yang lebih jarang adalah gejala saluran pernafasan atas dan/atau gejala saluran pernafasan bawah (Jutzeler *et al.*, 2020). Dispnea relatif jarang muncul, tetapi apabila muncul akan sangat terkait erat dengan perjalanan klinis yang paling parah atau kritis (Derespina *et al.*, 2020). Hingga 25% kasus dapat mengalami gejala gastrointestinal, yaitu mual, muntah, dan diare, yang dapat mengakibatkan penurunan asupan cairan dan makanan padat (Jutzeler *et al.*, 2020). Gejala tambahan adalah kelelahan dan mialgia, sakit kepala, dan pusing, kejang tanpa adanya gangguan kejang yang mendasari, dan ruam kulit (Garazzino *et al.*, 2020).

Pada kasus COVID-19 sedang dan berat, pneumonia dapat muncul dengan beberapa gejala terkait, yaitu demam, batuk, mialgia, tanda-tanda

gangguan pernapasan, sianosis, tanda dan gejala neurologis, kesulitan makan dan tanda-tanda dehidrasi, serta hipoksemia (Parisi *et al.*, 2020). Adanya tanda atau gejala infeksi saluran pernapasan bawah pada presentasi diamati pada 25% anak-anak (Götzinger *et al.*, 2020). *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) merupakan gagal nafas akut yang ditandai dengan gejala hipoksemia berat serta perubahan radiografi yang terjadi dalam beberapa hari setelah gangguan klinis diketahui, tetapi kondisi ini jarang ditemukan pada pasien anak (Jouvet *et al.*, 2015). Gambaran penyakit akut parah dan kritis lainnya adalah syok, ensefalopathy, cedera miokard ataupun gagal jantung, selain disfungsi koagulasi serta cedera ginjal akut (Derespina *et al.*, 2020).

2.4.1. Tingkat keparahan COVID-19

Manifestasi klinis dari COVID-19 dapat distratifikasi menjadi 5 tingkat keparahan sebagai berikut (Protokol Tatalaksana COVID-19, 2022):

1. Tanpa Gejala: kondisi teringan. Tidak di temukan gejala pada pasien.
2. Ringan: batuk, mudah lelah, demam, anoreksia, nafas pendek, myalgia. Gejala yang khas tidak seperti adanya nyeri tenggorokan, kongesti pada hidung, nyeri kepala, diare, mual serta muntah, gangguan pada penghidu (anosmia) ataupun hilangnya rasa pengecapan (ageusia), tidak terdapat adanya

gambaran pneumonia pada pemeriksaan radiologis tanpa hipoksia, status oksigenisasi $SpO_2 > 95$.

3. Sedang: batuk, demam, sesak nafas, didapatkan gambaran pneumonia tidak berat, status oksigenisasi $SpO_2 > 93\%$.
4. Berat: demam, batuk, distres pernapasan, atau didapatkan tanda pneumonia berat status oksigenisasi $SpO_2 < 93\%$, $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg.
5. Kritis: gagal napas (sehingga membutuhkan ventilator), syok, kegagalan organ (selain paru-paru).

2.4.2. Penegakkan diagnosis COVID-19 pada anak

Standar emas untuk diagnosis SARS-CoV-2 adalah RT-PCR yang memerlukan amplifikasi RNA virus dari swab nasofaring, aspirasi trakea, atau spesimen *bronchoalveolar lavage* (BAL). Spesifisitas tes RT-PCR tampaknya sekitar 100%, meskipun hasil positif palsu dapat diperoleh karena kontaminasi swab terutama pada pasien tanpa gejala (Ai *et al.*, 2020). Tes lain yang dapat digunakan untuk mendiagnosis SARS-CoV-2 adalah *rapid antigen test* (RAT) yang menggabungkan imunokromatografi dengan enzim immunoassay untuk mendeteksi protein nukleokapsid (N) virus. Teknik ini dilakukan pada usap hidung (atau nasofaring) dan hasilnya akan timbul < 1 jam dengan spesifisitas 100% dan sensitivitas sekitar 66,7%. Meskipun *viral load* yang tinggi berhubungan dengan tingkat deteksi antigen yang lebih baik, RAT

saja tidak direkomendasikan sebagai tes garis depan untuk diagnosis COVID-19 (Nagura-Ikeda *et al.*, 2020).

Pemeriksaan antibodi yang dihasilkan sebagai respons terhadap SAR-CoV-2 juga dapat digunakan untuk meningkatkan kecurigaan terhadap COVID-19. Teknik ini menggunakan uji antibodi imunofluoresen. Antibodi juga dapat dideteksi dengan metode imunokromatografi pada sampel darah dengan tusukan jari. Penting diketahui bahwa hasil tes serologis tidak dapat difungsikan dalam mendiagnosis infeksi SARS-CoV-2 yang aktif karena pada individu yang terinfeksi akut, IgM mungkin tidak ada hingga 7-10 hari setelah timbulnya gejala. Namun demikian, tes ini tetap bermanfaat untuk memberikan informasi tentang paparan virus sebelumnya serta jika digunakan dalam skala besar dapat bermanfaat untuk mengetahui prevalensi penyakit dalam suatu populasi (Jacobs *et al.*, 2020).

2.5. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Derajat COVID-19

2.5.1. Penyakit jantung bawaan

Anak-anak dengan komorbiditas jantung memiliki peluang lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit coronavirus. Penyakit jantung bawaan merupakan kelainan yang terjadi pada bentuk serta kegunaan dari hati yang diperoleh ketika saat dalam rahim ibu. Gangguan tersebut dapat timbul pada katup dari jantung, dinding dari jantung, ataupun pembuluh darah yang berada di sekitar jantung.

Hal tersebut dapat berakibat pada timbulnya masalah pada aliran darah di tubuh, seperti adanya penyumbatan aliran darah, ataupun terdapat darah yang mengalir ke jalur yang tidak tepat. Cacat jantung yang dialami anak menyebabkan sistem kekebalan pada anak-anak melemah dan akan lebih sulit untuk melawan infeksi atau virus yang masuk. Ketika virus Corona menginfeksi tubuh anak, kerusakan pada ini organ bisa bertambah parah, sehingga gejala akibat COVID-19 yang muncul bisa lebih banyak (Widjanarko *et al.*, 2022).

2.5.2. Penyakit paru-paru Kronis

Risiko COVID-19 parah sedikit meningkat pada anak-anak yang memiliki penyakit seperti paru-paru kronis, termasuk asma . Namun, dalam analisis subkelompok, anak-anak yang mempunyai penyakit paru-paru kronis selain asma mengembangkan COVID-19 parah, sedangkan mereka yang menderita asma tidak .Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa adanya asma tidak berhubungan dengan masuk ICU untuk pengelolaan COVID-19(Jae Hong *et al.*, 2022).

2.5.3. Obesitas

Pada awal pandemi di Inggris, sebuah studi prospektif termasuk 580 anak-anak menunjukkan bahwa obesitas terkait dengan penerimaan ICU yang lazim. Dalam studi pengawasan nasional baru-

baru ini di AS termasuk 4.302 anak-anak yang dirawat di rumah sakit, pasien obesitas dengan COVID-19 berada pada risiko yang lebih tinggi dari perjalanan klinis yang parah, termasuk masuk ICU, dukungan pernapasan, dan kematian, dibandingkan pasien yang tidak obesitas (Jae Hong *et al.*, 2022).

2.5.4. Down Syndrom

Anak-anak dengan *Down Syndrom* dengan sepsis mempunyai resiko kematian yang lebih tinggi dari pada dengan sepsis, oleh karena itu predisposisi sepsis yang diinduksi COVID-19 ini penting untuk dipantau. Varians konsentrasi IL-6 lebih besar pada kelompok *Down Syndrom*, yang mungkin menunjukkan bahwa sebagian pasien dengan *Down Syndrom* memiliki tingkat penanda inflamasi terlarut yang lebih tinggi, seperti yang dilaporkan sebelumnya untuk pasien dengan *Down Syndrom* dalam keadaan basal (Louise malle *et al.*, 2021)

2.5.5. Diabetes Tipe 1

Anak-anak yang mempunyai diabetes tipe 1 yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 mengembangkan penyakit yang lebih parah daripada anak-anak nondiabetes. Namun, dua penelitian menunjukkan bahwa anak-anak diabetes dengan COVID-19 tidak berisiko tinggi masuk ICU. Dalam meta-analisis, anak-anak dengan diabetes memiliki risiko COVID-19 yang lebih parah apabila

dibandingkan dengan anak yang tidak menderita gula darah tinggi (Jae Hong *et al.*, 2022).

2.5.6. Cerebral Palsy

Pada anak-anak dengan Cerebral Palsy, gerakan dan fungsi fisik selalu terpengaruh. Salah satunya potensi gangguan gerakan dan fungsi otot diafragma pada individu dengan Cerebral Palsy. Karena individu dengan penyakit pernapasan yang sudah ada sebelumnya gangguan memiliki risiko lebih besar untuk komplikasi pernapasan jika mereka tertular COVID-19 (Joline *et al.*, 2020)

2.6. Hemoglobin

2.6.1. Definisi

Hemoglobin merupakan bagian dari eritrosit yang merupakan protein pengikat heme atau zat besi. Hemoglobin berfungsi dalam proses distribusi oksigen maupun karbondioksida ke seluruh sel tubuh. Karbondioksida dan proton dalam tubuh manusia akan dieksresi (Schechter, 2008).

2.6.2. Kadar hemoglobin

Eritrosit dapat mengkonsentrasikan kadar hemoglobin hingga 34 g/dL dalam cairan sel. Konsentrasi tersebut akan terus terjaga sesuai metabolisme tubuh berdasarkan mekanisme produksi hemoglobin. Rata-rata pembentukan hemoglobin pada orang normal mendekati nilai maksimal. Kadar hemoglobin dapat menurun jika

produksi kadar hemoglobin di sumsum tulang mengalami penurunan sehingga jumlah kadar hemoglobin untuk membentuk eritrosit tidak mencukupi. Presentase sel dalam darah disebut hematokrit dikatakan normal bila diantara 40-45% atau jika perbandingan eritrosit dan hemoglobin adalah normal (Gunadi *et al.*, 2016).

Diet yang buruk menyebabkan kadar hemoglobin dalam darah menjadi rendah. Remaja dengan pengetahuan tentang diet yang buruk menjadikan remaja mengkonsumsi makanan yang memiliki kandungan rendah zat besi. Makanan yang memiliki cukup kandungan zat besi belum tentu akan mudah diabsorpsi oleh tubuh karena memiliki bioavailabilitas yang kecil seperti zat besi dari sayuran, absorpsi zat besinya tidak maksimal (Arma *et al.*, 2016). Tiap tingkatan usia juga memiliki kadar normal hemoglobin yang berbeda pula (Waani *et al.*, 2014).

Tabel 2.1. Kadar Hemoglobin Normal

Usia (tahun)	Kadar Hemoglobin (g/dL)
0,5-5	>11.0
5-12	>11.5
12-15	>12.0
>15 Laki- laki	>13.0
>15 Perempuan	>12.0

2.6.3. Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin

Kadar hemoglobin dipengaruhi oleh hal-hal berikut (Wibowo *et al.*, 2017):

1. Faktor Zat Besi

Kadar hemoglobin memiliki komponen salah satunya berupa zat besi, sehingga eritrosit akan terbentuk mikrositik karena kandungan hemoglobin yang rendah pada seseorang dengan defisiensi besi. Besi sebagai mikronutrien penting untuk membentuk hemoglobin yang akan mendistribusikan oksigen dan juga membentuk mioglobin dalam sel otot.

2. Faktor Jenis Kelamin dan Usia

Faktor krusial dalam kadar hemoglobin merupakan jenis kelamin dan umur seseorang. Setiap usia naik 10 tahun maka nilai median dari kadar hemoglobin juga akan naik hingga masa pubertas. Pada usia 6 bulan faktor usia akan mempengaruhi kadar hemoglobin. Jenis kelamin perempuan memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki.

3. Faktor Ras

Seseorang dari ras bangsa Kaukasian memiliki kadar hemoglobin 5-10 g/dL lebih tinggi dari ras Afrika dengan mengabaikan dari faktor pendapatan, defisiensi besi, jenis kelamin dan umur.

4. Faktor Gangguan Sistemik

Penyakit seperti leukimia, thalasemia, dan tuberkulosis merupakan penyakit sistemik yang dapat mempengaruhi kadar hemoglobin. Penyakit-penyakit itu akan dapat mengganggu

produksi eritrosit ataupun kadar hemoglobin secara langsung di sumsum tulang.

5. Faktor Asupan Makan

Makanan yang mengandung zat besi dapat berupa sayuran dan daging-dagigan atau hewani. Zat besi hewani kaya akan kandungan Fe sekitar 6,0 mg – 14,0 mg yang mudah di absorpsi di pencernaan.

6. Infeksi Parasit

Parasit berupa *Plasmodium* dapat menginfeksi seseorang menyebabkan eritrosit apoptosis sehingga produksi eritrosit berkurang dan akhirnya berakibat terhadap rendahnya kadar hemoglobin.

2.7. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan COVID-19 Anak

Pasien anak yang mengalami anemia akan lebih berisiko untuk mengalami hipoksia berat saat mengalami COVID-19 karena pasien telah berada pada kondisi hipoksemia sebelumnya. Penyakit sel sabit merupakan suatu kondisi hematologi dengan asplenia fungsional dan anemia, sehingga pasien dengan kondisi tersebut berisiko lebih tinggi untuk terjadi komplikasi paru akut, termasuk infeksi virus. (Hussain *et al.*, 2020).

Anak-anak mengalami anemia dengan 45,5% di antaranya memiliki kadar hemoglobin kurang dari 10 mg/dL. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Shahemoglobinaznejad *et al.* (2020) yang melaporkan bahwa seluruh pasien anak yang mengalami COVID-19 tingkat berat, yaitu

pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS), terbukti mengalami anemia. Sitokin merupakan mediator plasma yang berperan dalam sistem imun.

Pada saat infeksi terjadi interaksi antara virus dengan sistem imun. Interaksi mengakibatkan terjadinya inflamasi yang diakibatkan adanya interaksi dengan sistem imun di daerah infeksi dan induksi banyak mediator termasuk sitokin yang tujuannya menyembuhkan inflamasi. Sitokin proinflamasi seperti TNF - s, IL-12, dan IFN- γ adalah sitokin yang berperan pada reparasi tersebut. Pada anak yang terkena COVID-19 dapat terjadi kejang karena produksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β) pada otak anak. Dalam prosesnya ada mekanisme keseimbangan yang menjaga sitokin tidak diproduksi berlebihan dan tidak merusak daerah yang tidak terinfeksi yaitu sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan IL4 (Siegel *et al.*, 2020).

Jejas pada endotel dapat disebabkan karena reaksi inflamasi yang berlebihan. Keadaan hiperkoagulasi yang timbul pada COVID-19 juga beresiko menjadikan thrombosis di vaskular (Willim *et al.*, 2020). Menurut Siegel *et al.* (2020) sitokin berperan dalam inhibisi prekursor eritroid, stimulasi pelepasan radikal bebas yang merusak sel darah merah, meningkatkan fungsi netrofil pada eritrofagositosis dan mempromosikan diferensiasi monosit dengan mengorbankan perkembangan eritrosit, hal ini dikaitkan dengan peningkatan kemampuan makrofag dan netrofil melepaskan reaktif oxygen intermediates (ROI) yang akan meningkatkan

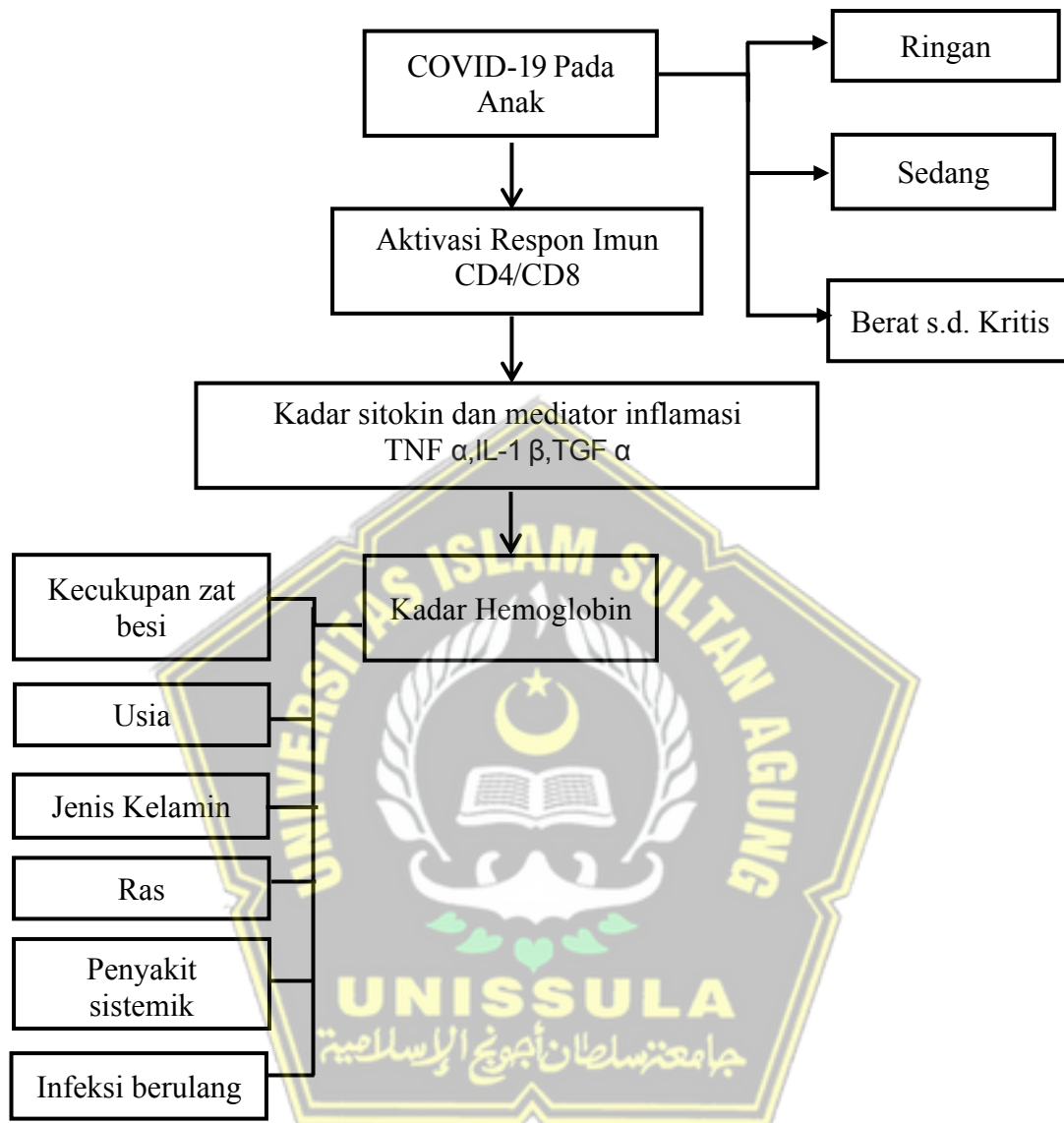
kapasitas fagositosis sel tersebut untuk mengeliminasi sel yang terinfeksi dengan menghancurkan sel darah merah. Selain itu juga dapat menurunkan produksi eritrosit di sumsum tulang dengan supresi eritropoietin.

Pada penelitian Kuno *et al.* (2020) melaporkan bahwa pasien dengan penurunan kadar hemoglobin lebih mungkin untuk menerima pengobatan antikoagulasi terapeutik dan kadar hemoglobin yang rendah dapat menurunkan pengiriman oksigen yang menyebabkan oksigenasi jaringan yang buruk.

Meskipun demikian, hingga saat ini belum ditemukan penelitian yang dapat menjelaskan fenomena ini.



2.8. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

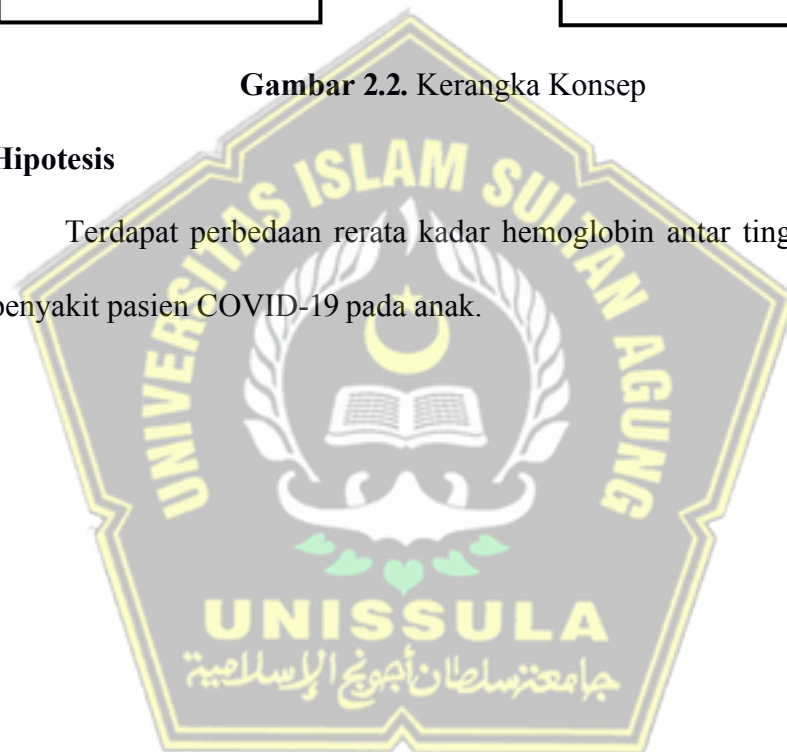
2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.10. Hipotesis

Terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan penyakit pasien COVID-19 pada anak.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan data sekunder pasien rawat COVID-19 pada anak di masuk RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel bebas (*independen*) : tingkat keparahan COVID-19.

3.2.1.2. Variabel tergantung (*dependen*) : kadar hemoglobin.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Tingkat keparahan COVID-19: merupakan tingkat keparahan klinis pasien selama menjalani perawatan dengan laboratorium PCR positif dan dapat di kategorikan sebagai :

- a. Ringan : demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia.) tidak ada gambaran pneumonia pada pemeriksaan radiologis tanpa hipoksia, status oksigenisasi $SpO_2 > 95$
- b. Sedang: demam, batuk, sesak napas, didapatkan gambaran pneumonia tidak berat, status oksigenisasi SpO_2 93-95 %, atau saturasi $SpO_2 > 95$ dan didapatkan gambaran pneumonia tidak berat .

- c. Berat s.d. kritis : demam, batuk, distres pernapasan, atau didapatkan tanda pneumonia berat status oksigenisasi $SpO_2 < 93\%$, $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg ,gagal nafas, syok, kegagalan organ dan dirawat di ICU ,berdasarkan catatan rekam medis.

Skala: Ordinal.

- 3.2.2.2. Kadar hemoglobin: merupakan hasil pemeriksaan kadar hemoglobin yang pertama kali dilakukan kepada pasien saat masuk RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi berdasarkan catatan rekam medis.

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi target penelitian ini adalah pasien COVID-19 anak yang memiliki laboratorium PCR positif pada periode waktu 1 Januari 2021 sampai dengan 31 Desember 2021. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien COVID-19 anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.

3.3.2. Sampel

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien COVID-19 anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi sebagai berikut:

3.3.2.1. Inklusi

a. Pasien menjalani rawat inap di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi dalam periode waktu 1 Januari 2021 sampai dengan 31 Desember 2021 yang memiliki hasil laboratorium PCR positif. Periode waktu ini dipilih karena pada saat itu COVID-19 memiliki insidensi yang tinggi di Indonesia.

b. Pasien berusia 6 tahun -18 tahun

3.3.2.2. Ekslusi

a. Penyakit komorbid : Penyakit jantung bawaan, penyakit paru-paru kronis, *down syndrom*, diabetes militus tipe 1, *cerebral palsy*

b. Data rekam medis tidak lengkap

3.4. Besar sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan *total sampling*. Besar sampel adalah pasien COVID-19 pada anak yang memenuhi kriteria inklusi serta kriteria eksklusi. Rumus besar sampel yaitu:

Keterangan :

.=.Jumlah subjek

.=.Nilai distribusi normal baku (table Z) pada α tertentu

.= Perkiraan proporsi pada populasi 1.

.=.Perkiraan proporsi pada populasi 2

d.= .kesalahan (absolut) yang dapat ditolerir.

Maka dapat diperoleh besar sampel:

Keterangan :

. = 80 jumlah subjek

. = nilai distribusi normal baku 2,33

. = 0,41.

. = 0,69.

d = kesalahan yang dapat ditolerir di tetapkan 5%

3.5. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang akan digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan rekam medis pasien rawat COVID-19 pada anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.

3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Perencanaan

1. Penyusunan proposal penelitian.
2. Pengajuan proposal penelitian, merevisi, dan mendapatkan persetujuan dari Dosen Pembimbing I dan II.
3. Pengajuan izin penelitian ke Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Mengajukan *Ethical Clearance* ke Komite Etik Penelitian Kesehatan di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

5. Mengajukan permohonan izin penelitian ke Bagian Rekam Medis di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.

3.6.2. Pelaksanaan penelitian

1. Mengambil sampel penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dengan menggunakan metode *total sampling*.
2. Mengumpulkan data rekam medis pasien rawat inap COVID-19 anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi.
3. Data yang terkumpul diolah menggunakan aplikasi IBM SPSS Statistics 22.
4. Hasil penelitian ditulis dalam bentuk tugas akhir.

3.6.3. Pengolahan Data

1. Pengeditan
Data dilakukan pengecekan kembali setelah terkumpul.
2. Pengkodean

Data yang berupa kata akan dirubah menjadi sebuah angka dengan menggunakan sebuah kode untuk memudahkan input data dan penalaian.

3. Pemrosesan

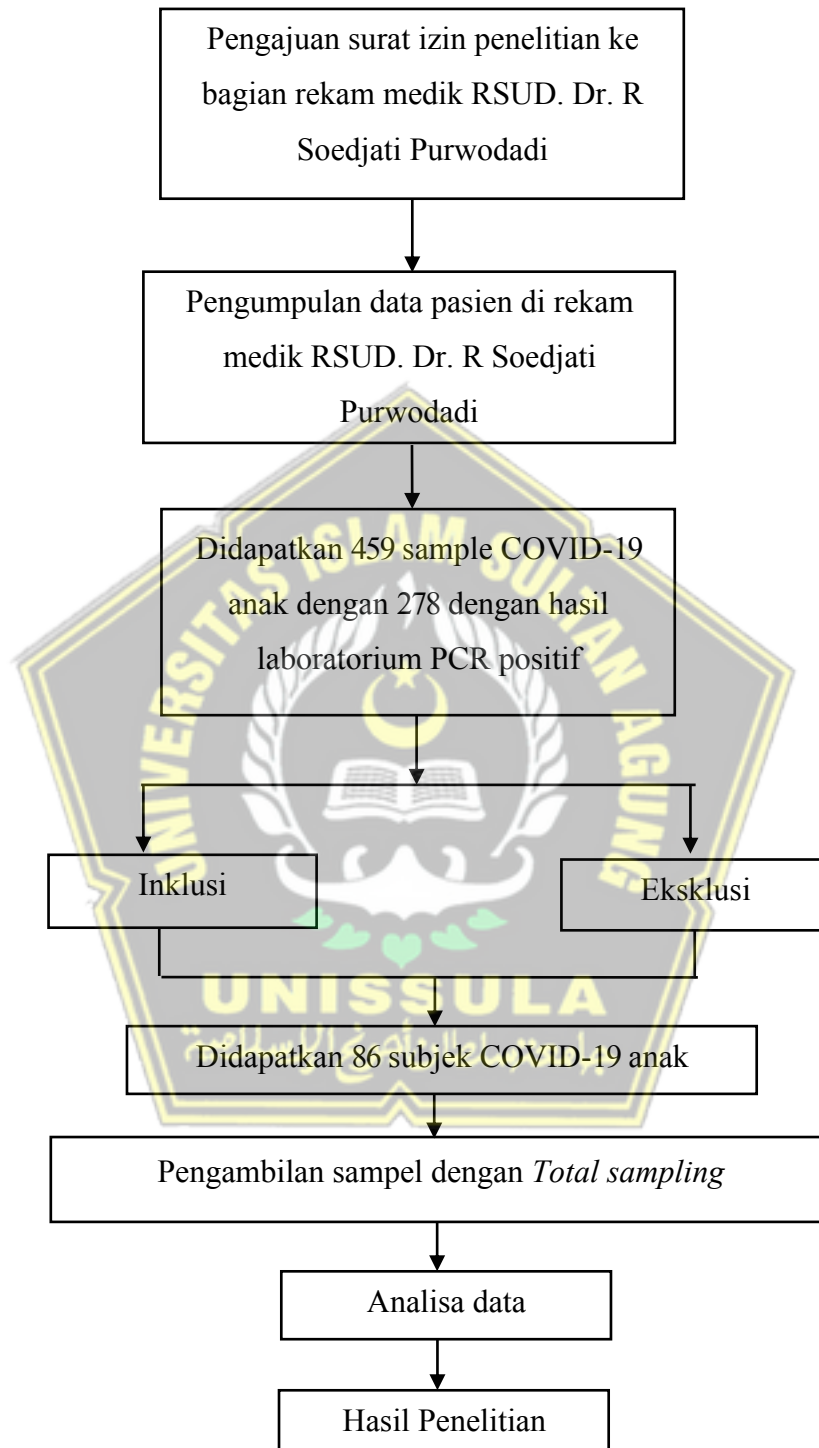
Data akan dimasukkan dalam computer, terutama ke IBM Statistic SPSS untuk dilakukan analisis.

4. *Cleaning*

Sebelum dilakukan analisis, data akan dicek kembali untuk menghindari kesalahan.



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di RSUD. Dr. R. Soedjati Purwodadi yang merupakan Jejaring dengan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung pada bulan 1 Januari 2022 sampai 31 Desember 2022

3.9. Analisis Data

Analisis data dengan analisis bivariat dilakukan untuk melakukan penilaian pada hipotesis penelitian. Data pada penelitian ini memiliki skala kategorik (variabel bebas) dan numerik (variabel terikat), sehingga dianalisis dengan uji Kruskal wallis. Data ini akan diolah menggunakan data aplikasi *IBM SPSS statistic 25*.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada 459 pasien COVID-19 anak-anak usia 0-18 tahun yang dirawat di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi antara 1 Januari 2021 sampai dengan 31 Desember 2021 yang terdeteksi positif COVID-19 dan yang memiliki hasil laboratorium dengan PCR positif sebanyak 278 untuk usia 0-18 lalu di yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 86 anak untuk usia 6-18 tahun. Jumlah pasien anak tersebut diambil secara *total sampling* dan telah memenuhi besar sampel minimal yaitu sebanyak 80 anak. Data-data untuk kebutuhan penelitian ini adalah tingkat keparahan pasien Covid-19 anak. Data-data tersebut selanjutnya dideskripsikan sebagai berikut:

Tabel 4.1. Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 Anak-anak

Tingkat Keparahan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Ringan	13	15,1
Sedang	69	80,2
Berat s.d. Kritis	4	4,7

Berdasarkan Tabel 4.1. Diperoleh hasil bahwa pembagian tingkat keparahan COVID-19 didapatkan sebagian besar anak (15,1%) menunjukan tingkatan ringan (80,2%) menunjukkan tingkat keparahan COVID-19 sedang (4,7%) menunjukkan tingkat keparahan berat s.d. kritis.

Hasil analisis normalitas sebaran data, homogenitas dan uji *Kruskal wallis* disajikan pada tabel 4.2. berikut.

Tabel 4.2. Analisis perbedaan kadar Hemoglobin menurut tingkat keparahan COVID-19

Tingkat keparahan	Mean \pm SB (g/dl)	p-value <i>Kruskal wallis</i>
Ringan	11,13 \pm 1,08	0,220
Sedang	11,70 \pm 1,40	
Berat s.d. Kritis	12,03 \pm 1,80	

Tabel 4.2. Hasil analisis normalitas sebaran data kadar Hemoglobin antar ketiga tingkat keparahan COVID-19 dengan uji *kolmogorof smirnov* menunjukkan hasil tidak normal karena ($p < 0,05$), dan varian data dengan uji *Levene* mendapatkan hasil yang homogen ($p > 0,05$), sehingga uji statistic untuk mengetahui menggunakan uji *Kruskal wallis* dan didapatkan nilai p sebesar 0,220. Nilai 3p tersebut diatas 0,05 sehingga dinyatakan tidak terdapat perbedaan rerata kadar Hemoglobin menurut tingkat keparahan COVID-19 pada pasien anak.

4.2. Pembahasan

Tingkat keparahan COVID-19 pada pasien anak dalam penelitian ini (15,1%) menunjukan tingkatan ringan (80,2%) menunjukkan tingkat keparahan COVID-19 sedang (4,7%) menunjukkan tingkatan berat . Studi pada 41 pasien COVID-19 anak di China juga melaporkan bahwa mayoritas (99,3%) menunjukkan tingkat keparahan ringan/sedang dengan gejala klinis demam, dan infeksi saluran napas dengan/tanpa pneumonia (Guo et al., 2020). Penelitian Hartoyo *et al.* (2022) juga menemukan sebagian anak berada pada tingkat keparahan asimtomatik-ringan-sedang (81,25%). Pasien COVID-19 anak memang biasanya jarang parah, tingkat keparahan COVID-

19 pada anak karena terkait dengan usia ekstrim (0-3 bulan atau >20 tahun), riwayat persalinan prematur, keberadaan komorbid (imunokompromi, gastrointestinal, diabetes mellitus, asma), dan gejala spesifik saat admisi (kadar C-reactive protein tinggi) (Graff et al., 2021).

Analisis perbedaan rerata kadar hemoglobin menurut tingkat keparahan pasien COVID-19 anak pada penelitian ini tidak signifikan. Hasil ini relevan dengan temuan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar hemoglobin antara pasien COVID-19 anak yang dirawat di ICU dan di unit medis (Chao et al., 2020). Rujukan cut-off point anemia balita 12–59 bulan adalah kadar hemoglobin dibawah 11,0 g/dL. Anak sekolah usia 6–12 tahun dianggap anemia jika kadar hemoglobinnya <12,0 g/dL. Sementara untuk anak laki-laki dan perempuan berusia ≥ 15 tahun dianggap mengalami anemia bila kadar hemoglobin <13,0 g/dL (Kemenkes RI, 2013) karena baik pasien yang asimtomatik maupun parah bisa memiliki kadar hemoglobin yang tetap normal (Kosmeri et al., 2020). Penelitian di RS tersier di Sakarya Turki juga menyatakan tidak terdapat hubungan antara kadar hemoglobin dengan keparahan COVID-19 pada anak (Süner et al., 2022).

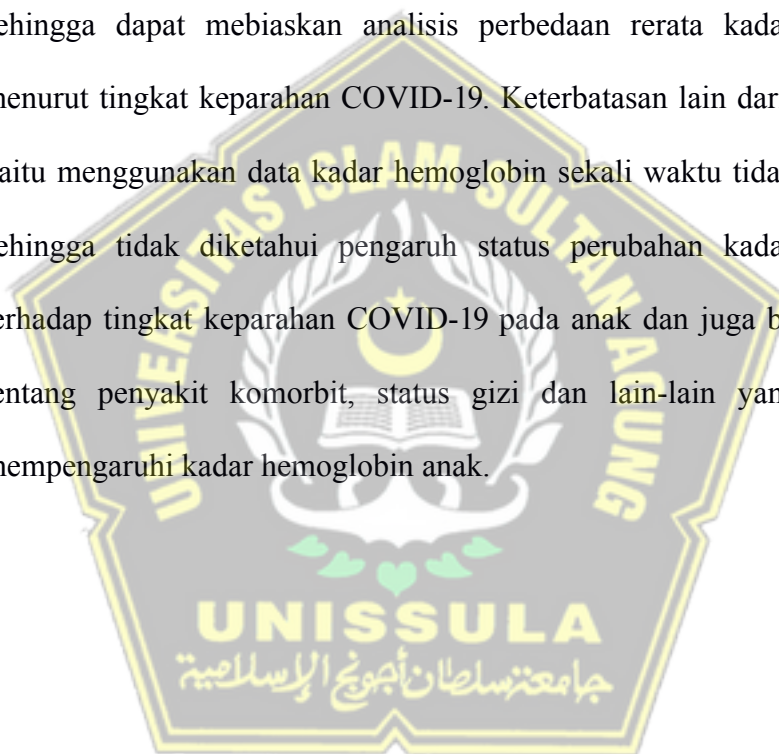
Penyebab tidak adanya perbedaan kadar hemoglobin menurut tingkat keparahan COVID-19 pada anak diantaranya adalah baik pada tingkat keparahan ringan, sedang maupun berat kadar hemoglobin yang ditunjukkan relatif sama rendahnya. Hasil tersebut disebabkan karena mekanisme penurunan kadar hemoglobin pada COVID-19 terjadi melalui berbagai cara,

yaitu: metabolisme besi dipengaruhi oleh inflamasi akibat hipoksia oleh aktivitas virus SARS-Cov-2 pada jaringan paru dan struktur lain yang terlibat pada pertukaran oksigen. Peningkatan metabolisme dan kecukupan jumlah zat besi juga dibutuhkan oleh virus untuk bereplikasi, dalam aktivitas tersebut sistem imun bawaan akan melakukan perlawanan dengan cara mengaktifasi jalur pensinyalan yang menyebabkan meningkatnya kadar hormon hepcidin yang diproduksi di hati untuk menghambat aktivitas transporter ferroportin dalam proses pengangkutan besi keluar dari sel dan menghambat penyerapan besi dari makanan ke sistem pencernaan (Idris et al., 2022).

Sistem imun bawaan yang dimiliki anak-anak termasuk makrofag dan sel-sel spesifik lainnya mampu merespon dan mengenali secara cepat sinyal bahaya yang dibawa oleh virus. Lini pertahanan pertama terhadap serangan virus tersebut ditunjukkan antara lain melalui pelepasan interferon atau sel-sel nonimun. Sistem imun adaptif yang dimiliki anak akan membantu merespon virus ketika sistem imun bawaan dilemahkan oleh virus, dengan cara melakukan serangan spesifik menggunakan sel T dan sel B. Anak memiliki respon imun bawaan yang kuat dan sel T naif (sel T imatur menjadi sel memori) yang berlimpah sehingga mampu merespon serangan virus SARS-Cov-2. Anak-anak memiliki kadar interferon yang sangat tinggi, protein yang berperan penting dalam pengendalian virus dan bahkan berstatus siaga di lapisan mukosa saluran napas anak dan epitel hidung yang ditujukan untuk mencegah infeksi virus (Peeples, 2022). Alasan tersebutlah

yang mendasari mengapa rerata kadar hemoglobin tidak berbeda menurut tingkat keparahan COVID-19 pada pasien anak.

Penyebab lain dari perbedaan rerata kadar hemoglobin yang tidak signifikan menurut tingkat keparahan COVID-19 pada anak adalah karena tidak disertakan faktor-faktor lain yang terkait dengan keparahan COVID-19 pada anak seperti komorbid, riwayat persalinan prematur, dan kadar CRP, sehingga dapat mebiaskan analisis perbedaan rerata kadar hemoglobin menurut tingkat keparahan COVID-19. Keterbatasan lain dari penelitian ini yaitu menggunakan data kadar hemoglobin sekali waktu tidak secara serial sehingga tidak diketahui pengaruh status perubahan kadar hemoglobin terhadap tingkat keparahan COVID-19 pada anak dan juga belum ada data tentang penyakit komorbid, status gizi dan lain-lain yang dapat juga mempengaruhi kadar hemoglobin anak.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa:

1. Bahwa subjek penelitian COVID-19 anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi terdiri dari 15,1% derajat ringan, 80,2% derajat sedang, 4,7% derajat berat.
2. Bahwa kadar hemoglobin COVID-19 anak di RSUD. Dr. R Soedjati Purwodadi terdiri dari 54,7% rendah dan kadar hemoglobin normal 45,3%
3. Tidak terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin antar tingkat keparahan penyakit pasien COVID-19 pada anak.

5.2. Saran

Berdasarkan keterbatasan yang ada, penelitian mendatang diharapkan untuk:

1. Melakukan penelitian lebih dalam mengenai faktor-faktor yang kemungkinan berpengaruh terhadap tingkat keparahan COVID-19 pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Xia, L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 296(2), E32–E40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Akbar, M. N. A., Rahardjo, A. M., Parti, D. D., & Sakinah, E. N. (2022). Analisis Hubungan NLR, D-dimer dan Saturasi Oksigen dengan Derajat Keparahan COVID-19 di RSUD Kaliwates Jember. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 8(1), 51–55.
- Al-Ani, R. M., & Acharya, D. (2020). Prevalence of Anosmia and Ageusia in Patients with COVID-19 at a Primary Health Center, Doha, Qatar. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02064-9>
- Alkan, G., Sert, A., Emiroglu, M., Tuter Oz, S. K., & Vatansev, H. (2022). Evaluation of hematological parameters and inflammatory markers in children with COVID-19. *Irish Journal of Medical Science*, 191(4), 1725–1733. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02762-5>
- Anam, M. S., Wistiani, Sahyuni, R., Magdalena, M., Apriani, D. E., & Hapsari, H. (2020). Profil Klinis, Laboratorium, Radiologis dan Luaran Pasien COVID-19 pada Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine*, 7(1A), 130–136. <https://doi.org/https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.459>
- Arma, N., Ariadi, Y., & Evareny, L. (2016). Perbedaan Kadar Hemoglobin dan Hematokrit Bayi Baru Lahir Akibat Perbedaan Waktu Penjepitan Tali Pusat. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1), 78–82. <https://doi.org/10.25077/jka.v5i1.448>
- Bellino, S., Punzo, O., Rota, M. C., Del Manso, M., Urdiales, A. M., Andrianou, X., Pezzotti, P. (2020). COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*, 146(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009399>
- Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology*, 251(3), 228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
- Chan, J. F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H., To, K. K.-W., Chu, H., Yang, J., Yuen, K.-Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel

coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)

- Channappanavar, R., Zhao, J., & Perlman, S. (2014). T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunologic Research*, 59(1–3), 118–128. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8534-z>
- Chao, J. Y., Derespina, K. R., Herold, B. C., Goldman, D. L., Aldrich, M., Weingarten, J., ... Medar, S. S. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *Journal of Pediatrics*, 223, 14-19.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006>
- Derespina, K. R., Kaushik, S., Plichta, A., Conway, E. E., Bercow, A., Choi, J., Medar, S. S. (2020). Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City. *The Journal of Pediatrics*, 226, 55-63.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.039>
- Dhochak, N., Singhal, T., Kabra, S. K., & Lodha, R. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(7), 537–546. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>
- Dinas Kesehatan Kota Semarang. (2020). *Profil Kesehatan*. Semarang: Dinas Kesehatan.
- Dioguardi, M., Cazzolla, A. P., Arena, C., Sovereto, D., Caloro, G. A., Dioguardi, A., Lo Muzio, L. (2021). Innate Immunity in Children and the Role of ACE2 Expression in SARS-CoV-2 Infection. *Pediatric Reports*, 13(3), 363–382. <https://doi.org/10.3390/pediatric13030045>
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Fata, U. H., & Febriana, L. (2021). Oxygen Saturation (SPO2) in Covid-19 Patients. *Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*, 8(3), 290–294. <https://doi.org/10.26699/jnk.v8i3.art.p290-294>
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In *Coronaviruses* (Vol. 1282, hal. 1–23). Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Fouad, S. H., Allam, M. F., Taha, S. I., Okba, A. A., Hosny, A., Moneer, M., &

- Roman, S. W. (2021). Comparison of hemoglobin level and neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic markers in patients with COVID-19. *Journal of International Med*, 1573(1803). <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/0300060521103012>
- Garazzino, S., Montagnani, C., Donà, D., Meini, A., Felici, E., Vergine, G., Castelli-Gattinara, G. (2020). Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance*, 25(18), 1–4. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600>
- Götzinger, F., Santiago-García, B., Noguera-Julián, A., Lanasa, M., Lancella, L., Calò Carducci, F. I., Riordan, A. (2020). COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(9), 653–661. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)
- Graff, K., Smith, C., Silveira, L., Jung, S., Curran-Hays, S., Jarjour, J., Abuogi, L. (2021). Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(4), e137–e145. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003043>
- Gunadi, V. I. ., Mewo, Y. M., & Tiho, M. (2016). Gambaran kadar hemoglobin pada pekerja bangunan. *Jurnal e-Biomedik*, 4(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.4.2.2016.14604>
- Guo, C. X., He, L., Yin, J. Y., Meng, X.-G., Tan, W., Yang, G.-P., Chen, X. (2020). Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Medicine*, 18(250). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12916-020-01719-2>
- Han, Y., Feng, Z., Sun, L., Ren, X., Wang, H., Xue, Y., Fang, Y. (2020). A comparative-descriptive analysis of clinical characteristics in 2019-coronavirus-infected children and adults. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1596–1602. <https://doi.org/10.1002/jmv.25835>
- Hartoyo, E., Ariyani, R., Fitri, L., Nurfahmayati, T., Qotrunnada, S. A., & Rahmiati, R. (2022). Studi Deskriptif dan Analitik COVID-19 pada Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin. *Sari Pediatri*, 23(5), 290. <https://doi.org/10.14238/sp23.5.2022.290-8>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hong, H., Wang, Y., Chung, H.-T., & Chen, C.-J. (2020). Clinical characteristics

of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatrics & Neonatology*, 61(2), 131–132. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Cao, B. (2020). Clinical Features of Patients Infected with 2019 novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Hussain, F. A., Njoku, F. U., Saraf, S. L., Molokie, R. E., Gordeuk, V. R., & Han, J. (2020). COVID-19 infection in patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 189(5), 851–852. <https://doi.org/10.1111/bjh.16734>

Idris, S. A., Firdayanti, F., Susanti, S., & Setiawan, M. A. (2022). The Correlation Results of Examination of Hemoglobin and The Erythrocyte Index in Patients With Suspected Covid-19 in The Hospital of Kendari City. *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*, 4(1), 71–80. <https://doi.org/10.33086/ijmlst.v4i1.2105>

Jacobs, J., Kühne, V., Lunguya, O., Affolabi, D., Hardy, L., & Vandenberg, O. (2020). Implementing COVID-19 (SARS-CoV-2) Rapid Diagnostic Tests in Sub-Saharan Africa: A Review. *Frontiers in Medicine*, 7, 557797. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.557797>

Jouvet, P., Thomas, N. J., Willson, D. F., Erickson, S., Khemani, R., Smith, L., Bembea, M. (2015). Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(5), 428–439. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>

Jutzeler, C. R., Bourguignon, L., Weis, C. V., Tong, B., Wong, C., Rieck, B., Walter, M. (2020). Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 37, 101825. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101825>

Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Situasi COVID-19 di Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Khaerunnisa, R., Rumana, N. A., Yulia, N., & Fannya, P. (2022). Gambaran Karakteristik Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Mekar Sari Bekasi Tahun 2020-2021. *Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan Indonesia*, 10(1), 72. <https://doi.org/10.33560/jmiki.v10i1.390>

- Kosmeri, C., Koumpis, E., Tsabouri, S., Siomou, E., & Makis, A. (2020). Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatric Blood and Cancer*, 67(12), e28745. <https://doi.org/10.1002/psc.28745>
- Kuno, T., Takagi, H., Ando, T., Sugiyama, T., Miyashita, S., Valentin, N., Bangalore, S. (2020). Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(3), 273–285. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.059>
- Lindsay, G., Wedell, K., & Dockrell, J. E. (2020). Editorial: Warnock, 40 Years On: Challenges for Special Educational Needs. *Frontiers in Education*, 5. <https://doi.org/10.3389/educ.2020.00010>
- Lingappan, K., Karmouty-Quintana, H., Davies, J., Akkanti, B., & Harting, M. T. (2020). Understanding the age divide in COVID-19: why are children overwhelmingly spared? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319(1), L39–L44. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00183.2020>
- Liu, W., Zhang, Q., Chen, J., Xiang, R., Song, H., Shu, S., Liu, Y. (2020). Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382(14), 1370–1371. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2003717>
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Wong, G. W. K. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- Mustafa, N. M., & Selim, L. A. (2020). Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104395. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>
- Nagura-Ikeda, M., Imai, K., Tabata, S., Miyoshi, K., Murahara, N., Mizuno, T., Kato, Y. (2020). Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription–Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(9). <https://doi.org/10.1128/JCM.01438-20>
- Ningrum, I. P. K., Nuryanto, M. K., & Buchori, M. (2022). Gambaran Hemoglobin, Leukosit, dan Trombosit Pasien Anak dengan Covid-19 di RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong Tahun 2020. *Jurnal Verdure*, 4(1), 34–40.
- Parisi, G. F., Indolfi, C., Decimo, F., Leonardi, S., & Miraglia del Giudice, M. (2020). COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to

- Management. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 616622. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.616622>
- Parri, N., Lenge, M., & Buonsenso, D. (2020). Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmc2007617>
- PDPI. (2020). *Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19*. (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Ed.) (3 ed.). Jakarta.
- Peebles, L. (2022). Understanding Kids and COVID. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203753119>
- Penna, C., Mercurio, V., Tocchetti, C. G., & Pagliaro, P. (2020). Sex-related differences in COVID-19 lethality. *British Journal of Pharmacology*, bph.15207. <https://doi.org/10.1111/bph.15207>
- Purwati, N. H., Noprída, D., Agustia, W., Imroatun, T., Sarini, S., Sahariah, S., & Polapa, D. (2022). Impact of Age and Gender on the Incidence of COVID-19 in Children at Pasar Rebo Hospital, Jakarta. *KnE Life Sciences*, 2022, 460–466. <https://doi.org/10.18502/cls.v7i2.10341>
- Sankar, P., Ahmed, W. N., Mariam Koshy, V., Jacob, R., & Sasidharan, S. (2020). Effects of COVID-19 lockdown on type 2 diabetes, lifestyle and psychosocial health: A hospital-based cross-sectional survey from South India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 1815–1819. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.005>
- Santos, R. A. S., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1–7). *Physiological Reviews*, 98(1), 505–553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- Saraswati, P. D., & Apriansah, M. N. A. (2022). Tingkat Kejadian Kasus Pneumonia Pada Pasien Anak Dengan Covid-19 Yang Dirawat Di Ruang Isolasi RSUDD Dr. Raden Soedjono. *Jurnal Kedokteran Unram*, 11(2), 838–841.
- Schechter, A. N. (2008). Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 112(10), 3927–3938. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-078188>
- Semangiasih, N. N. A., Suwarba, I. G. N. M., Ariawati, I. K., & Utama, I. M. G. D. L. (2022). Gambaran Gejala Klinis Pasien Anak COVID-19 di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal Medika Udayana*, 11(4), 91–96.

- Shahemoglobinaznejad, L., Navaeifar, M. R., Abbaskhanian, A., Hosseinzadeh, F., Rahimzadeh, G., & Rezai, M. S. (2020). Clinical characteristics of 10 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 in Iran. *BMC Pediatrics*, 20(1), 513. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02415-z>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Soebandrio, A., Kusumaningrum, T., Yudhaputri, F. A., Oktavianthi, S., Malik, S. G., & Myint, K. S. A. (2021). Characteristics of children with confirmed SARS-CoV-2 infection in Indonesia. *Journal of Clinical Virology Plus*, 1(3). <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2021.100027>
- Suganthan, N. (2019). Covid-19. *Jaffna Medical Journal*, 31(2), 3. <https://doi.org/10.4038/jmj.v31i2.72>
- Süner, K. Ö., Kocayigit, H., Gürkan, D., Tomak, Y., Yaylacı, S., & Erdem, A. F. (2022). The Relationship Between Hemoglobin Levels and Intensive Care Mortality in COVID-19 Patients. *J Contemp Med*, 12(5), 660–664. <https://doi.org/10.16899/jcm.1079769>
- Tiwari, D. N., Nath, D. D., Madan, D. J., Bajpai, P., Madan, D. U., & Singh, D. S. (2020). Novel Insights into the Hematological Parameter Abnormalities in Pediatric COVID-19 Cases: Observation from A Preliminary Study of 11 Pediatric COVID-19 Cases in A Tertiary Care Center of North India. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology*, 05(05), 276–284. <https://doi.org/10.36348/sjpm.2020.v05i05.010>
- Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*, 76, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- Waani, A., Engka, J. N., & Supit, S. (2014). Kadar Hemoglobin pada Orang Dewasa yang Tinggal di Dataran Tinggi dengan Ketinggian yang Berbeda. *Jurnal e-Biomedik*, 2(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.2.2.2014.5001>
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wibowo, D. V., Pangemanan, D. H. C., & Polii, H. (2017). Hubungan Merokok dengan Kadar Hemoglobin dan Trombosit pada Perokok Dewasa. *Jurnal e-Biomedik*, 5(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.5.2.2017.18510>

- Widjanarko, M. W., Nindya, M., Fernandez, G., & Jovito, A. (2022). Comorbidities and COVID-19 severity in pediatric patients: systematic review and meta-analysis. *Paediatrica Indonesiana*, 62(1), 51–60. <https://doi.org/10.14238/pi62.1.2022.51-60>
- Willim, H. A., Hardigaloeh, A. T., Supit, A. I., & Handriyani. (2020). Koagulopati pada Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 749–756. <https://doi.org/https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766>
- Wösten-van Asperen, R. M., Lutter, R., Specht, P. A., Moll, G. N., van Woensel, J. B., van der Loos, C. M., Bos, A. P. (2011). Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *The Journal of Pathology*, 225(4), 618–627. <https://doi.org/10.1002/path.2987>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), 420. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Yang, P., Liu, P., Li, D., & Zhao, D. (2020). Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children? *Journal of Infection*, 80(6), 671–693. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.024>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zachariah, P. (2022). COVID-19 in Children. *Infect Dis Clin North Am.*, 36(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.11.002>
- Zheng, F., Liao, C., Fan, Q., Chen, H., Zhao, X., Xie, Z., Jin, R. (2020). Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Current Medical Science*, 40(2), 275–280. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>
- Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(5), 355–368. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>
- Zu, Z. Y., Jiang, M. Di, Xu, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from

China. *Radiology*, 296(2),
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>

E15–E25.

