

Pneumonia COVID-19 pada Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik: Sebuah Laporan Kasus

Afifah Az Zahra¹, Yanasta Yudo Pratama¹, Ade Febrina Lestari², Humaera Elphaning Tyas², Raden Rara Dewi Sitoresmi Ayuningtyas¹, Emi Azmi Choironi*¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

²Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Laporan Kasus

ABSTRAK

Anak sebagai salah satu populasi beresiko tinggi terinfeksi COVID-19. Kasus rawat inap COVID-19 pada anak di Indonesia terus meningkat dan lebih besar persentasenya dibanding negara lain. Anak-anak dengan penyakit komorbid dapat memperparah gejala COVID-19 hingga menyebabkan kematian. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk melaporkan kasus Pneumonia COVID-19 disertai dengan Penyakit Jantung Bawaan (PJB) asianotik untuk mendiskusikan kemungkinan diagnosis banding lain sebagai pemahaman dalam melakukan pengelolaan pasien dengan lebih optimal. Anak perempuan 13 tahun 6 bulan dirujuk ke Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada dengan keluhan utama sesak napas sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit, disertai nyeri perut, mual, muntah, dan berat badan susah naik beberapa bulan ini. Pasien memiliki gangguan jantung PJB asianotik ASD secundum dan VSD subaortic berdasarkan hasil echocardiography. Pemeriksaan fisik ditemukan penurunan saturasi, murmur holosistolik, dan nyeri tekan abdomen regio kanan dan kiri. Selama perawatan sesak semakin bertambah. Selama perawatan ditemukan leukositosis, neutrofilia, peningkatan NLR test, peningkatan PPT, penurunan APTT, hiponatremia, hipoksemia, hipoksia, alkalosis respiratorik, dan tes PCR positif Covid-19. Gambaran rontgen dada menunjukkan pneumonia dextra dan kardiomegali. Pasien dipasang ventilator mekanik selama perawatan di ruang isolasi PICU. Setelah 2 hari perawatan pasien mengalami henti jantung hingga meninggal. Anak dengan komorbid dan peningkatan CRP yang terinfeksi COVID-19 menyebabkan gejala yang berat dan serius. Telah dilaporkan seorang anak perempuan 13 tahun 6 bulan yang meninggal karena COVID-19. Meskipun pandemik COVID-19 sudah mereda, perlu meningkatkan kewaspadaan yang tinggi terhadap virus maupun bakteri lain terutama bagi populasi yang rentan terinfeksi.

Kata Kunci:

Pneumonia; COVID-19; PJB asianotik

Riwayat Artikel:

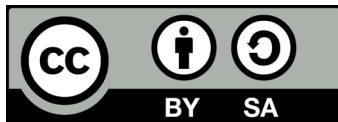
Dikirim: 2 Desember 2022

Diterima: 3 Januari 2023

Terbit: 31 Januari 2023

Korespondensi Penulis:

127110101@uii.ac.id



COVID-19 Pneumonia in Children with Non-Cyanotic Congenital Heart Disease: A Case Report

ABSTRACT

Children are one of the populations at high risk of being infected with COVID-19. Comorbid diseases can exaggerate the symptoms of COVID-19 to the point of causing death. This recent work report a case of COVID-19 pneumonia with non-cyanotic congenital heart disease (CHD) to explore more

understanding of disease management. A 13 years and 6 months old girl was referred to the Academic Hospital of Universitas Gadjah Mada with the main complaint of shortness in breath since 3 days prior to admission, with abdominal pain, nausea, vomiting. Echocardiography results showed secundum ASD and subaortic VSD. Patient had decrease of blood oxygen level, diffuse abdominal pain with rigidity. The breath shortness increased with leukocytosis, neutrophilia, increased of NLR and PPT test, decreased APTT, hyponatremia, hypoalbuminemia, hypoxemia, hypoxia, metabolic acidosis, and positive PCR for COVID-19. The chest X-ray showed a right lobe pneumonia and cardiomegaly. The diagnosis were COVID-19 pneumonia in non-cyanotic CHD and peritonitis caused by acute appendicitis. The laparotomy was performed along with intensive care using mechanical ventilator. During the treatment, the patient experienced cardiac arrest and died. Children with comorbid who are infected with COVID-19 are potential to have severe disease manifestations. More intensive treatment is needed in cases of COVID-19 in populations at risk of severe symptoms.

Keywords: *Pneumonia, COVID-19, non-cyanotic CHD, children*

1. PENDAHULUAN

Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di tahun pertama kehidupan, dan insidensinya pada anak-anak semakin meningkat setiap dekade (1). Setiap tahunnya terdapat 1,35 – 1,5 juta anak-anak yang lahir dengan PJB atau sekitar 8 – 12 per 1000 kelahiran hidup. Insidensi PJB tertinggi berada di Asia dengan angka mencapai 725.000, diikuti Afrika (335.000), dan Eropa (108.000) (1). Seiring berkembangnya teknologi kesehatan untuk mendeteksi kelainan pada jantung dan manajemen tatalaksana pembedahan, banyak pasien anak-anak dengan PJB dapat mencapai usia dewasa (1). PJB yang sering terdeteksi merupakan jenis ‘lesi ringan’ seperti atrial septal defect (ASD), ventricle septal defect (VSD), dan patent ductus arteriosus (PDA); sedangkan jenis ‘lesi berat’ seperti hypoplastic left heart syndrome (HLHS) jumlahnya menurun (2). Deteksi janin selama masa prenatal dapat membantu menurunkan prevalensi kelahiran bayi dengan PJB (3).

Sejak kemunculannya di Wuhan, China pada akhir Desember 2019, penyakit COVID-19 telah menjadi salah satu permasalahan kesehatan global (4). Penyakit COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, yang merupakan salah satu dari famili coronavirus. Virus SARS-CoV-2 masih dalam satu famili dengan virus Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) yang kini dinamakan dengan virus SARS-CoV-1 penyebab infeksi SARS dan Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) penyebab infeksi MERS (5). Penyebaran yang cepat dari virus SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui kontak antara pasien dengan orang sehat melalui udara atau droplet (5). COVID-19 dapat menimbulkan gejala klinis yang menyerupai penyakit pneumonia seperti demam, batuk, sesak nafas, nyeri otot, sakit kepala, hingga diare (6). Gejala klinis yang ditimbulkan akibat penyakit COVID-19 dapat menyebabkan kondisi penyakit kritis yang serius pada pasien dengan penyakit penyerta seperti penyakit jantung dan diabetes mellitus serta kondisi immunosupresi yang dapat membahayakan nyawa pasien (5).

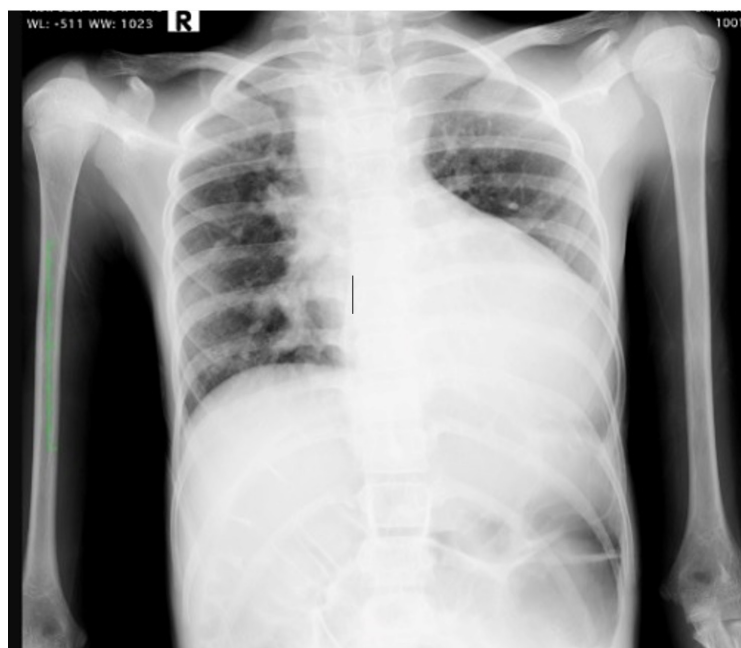
Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien anak-anak PJB yang terinfeksi COVID-19 memiliki risiko komplikasi yang lebih tinggi hingga memerlukan perawatan intensif (7). Berbagai macam jenis defek dan manifestasi klinis yang berbeda-beda mempersulit prediksi luaran klinis dalam manajemen pasien COVID-19 (7). Studi di India menunjukkan tingkat kematian pada penderita PJB yang terinfeksi COVID-19 lebih tinggi dibandingkan penderita PJB yang tidak terinfeksi (8). Diperlukan studi pada populasi lebih banyak untuk menentukan strategi perawatan yang tepat untuk menangani pasien PJB dengan COVID-19 (8,9). Pada studi ini, kami mempresentasikan satu kasus anak yang terinfeksi COVID-19 dengan riwayat PJB beserta hasil analisis laboratorium selama perawatan.

2. KASUS

Anak perempuan usia 13 tahun 6 bulan, berat badan 29 kg, tinggi badan 138 cm rujukan RSUD Prambanan datang ke IGD RSA UGM tanggal 2 Juni 2022 dengan demam dan sesak napas sejak 3 hari sebelumnya. Keluhan lain penderita lemas, mual, muntah, nyeri perut dan berat badan susah naik beberapa bulan ini. Riwayat kontak dengan penderita terkonfirmasi COVID-19 maupun penderita TB paru disangkal, penderita tinggal di area yang cukup banyak terjangkit COVID-19 dan cukup baik dalam menerapkan protokol kesehatan. Penderita dirawat di RS Prambanan satu bulan sebelumnya dengan keluhan sesak dan didiagnosis PJB, namun tidak diketahui hasil pemeriksaan penunjangnya, lalu dipulangkan dari rumah sakit dengan perbaikan. Setelah 2 hari dipulangkan, pasien datang kembali ke IGD RS dengan keluhan sesak napas sehingga dirujuk ke RSA UGM. Pasien dilakukan pemeriksaan echocardiography dan didiagnosis PJB asiantotik ASD secundum serta VSD subaortic.

Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan penderita sadar, tampak sesak, tekanan darah 109/66 mmHg, frekuensi nadi 114x/menit, frekuensi napas 30x/menit, suhu 36,2oC, saturasi oksigen 88% tanpa oksigen dan 91% dengan O₂ melalui masker 5 liter/menit. Pemeriksaan dada menunjukkan adanya retraksi subcostal dalam, suara napas vesikuler pada kedua lapang paru, tidak didapatkan suara wheezing ataupun ronkhi. Pada pemeriksaan jantung didapatkan apek bergeser di midklavikula sinistra setinggi spatium intercostae III dan murmur holosistolik. Palpasi abdomen menunjukkan nyeri tekan difus dengan palpasi dinding abdomen teraba kaku seperti papan. Pada ekstremitas didapatkan clubbing finger, akral hangat dan capillary refill time <2 detik.

Pemeriksaan laboratorium awal menunjukkan leukositosis (20.000/uL), neutrofilia (86,1%), limfopenia (7,2%), neutrophil absolut 17.320, monosit absolut 1.340, peningkatan NLR (11,9), hiponatremia (126 mmol/L), peningkatan PPT (15.0 detik), penurunan APTT (27.5 detik), dan tes antigen COVID-19 negatif. Pada analisis gas darah terdapat hipoksemia (93%) dan alkalosis respiratorik (PH 7.51; pCO₂ 26.4; pO₂ 59.8 mmHg; HCO₃ 21 mmol/L. Pemeriksaan rontgen thoraks menunjukkan gambaran kardiomegali dengan pembesaran ventrikel kiri dan pneumonia dextra (Gambar 1). Penderita didiagnosis sebagai suspek COVID-19 dengan pneumonia pada PJB asiantotik, kemudian dirawat di ruang isolasi PICU.



Gambar 1. Rontgen dada menunjukkan gambaran pneumonia dextra dan kardiomegali

Selama di ruang intensif, pasien dilakukan pemeriksaan RT-PCR COVID-19 dengan hasil positif. Penderita didiagnosis terkonfirmasi COVID-19 dan mendapatkan terapi oksigenasi non rebreathing mask (NRM) 8 liter per menit, infus NaCl/Salin 3% 500mL 156 meq setara 300 cc 3% dalam 24 jam, Paracetamol intravena 400mg/8 jam, Metronidazole intravena 450mg/8 jam, Cefotaxim intravena 1 gr/8 jam, dan koreksi untuk hiponatremia. Sehari setelah perawatan penderita mengalami sesak bertambah disertai penurunan kesadaran. Evaluasi rutin darah didapatkan leukosit 19.400/ul, Hb 12.7g/dl, eritrosit 4.7 jt/ul, trombosit 549.000/ul. Analisis gas darah menunjukkan SO_2 83%, pH 7.05, pCO_2 89 mmHg, HCO_3 23 mmol/Hg. Penderita dipasang ventilator mekanik dan pemantauan analisis gas darah setiap 12 jam. Evaluasi rutin (4 Juni 2022) darah lengkap leukosit 11.700/ul, Hb 12.3g/dl, trombosit 552.000/ul. Analisis gas darah menunjukkan perburukan dengan SO_2 80%, pH 7.05, pCO_2 62.6 mmHg, pO_2 65.6 mmHg, dan HCO_3 16 mmol/l. Penderita mengalami gagal napas, penurunan kesadaran dan henti jantung sampai akhirnya dinyatakan meninggal dunia.

3. PEMBAHASAN

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh Sars-CoV-2 menular dengan cepat, menyebabkan pneumonia dengan gangguan napas yang berat. Pada kasus ini, manifestasi klinis, laboratoris maupun penunjang mendukung diagnosis terkonfirmasi COVID-19. COVID-19 dapat diderita oleh siapapun, termasuk anak-anak. Infeksi COVID-19 pada anak dapat ditularkan paling banyak di rumah, penitipan anak, sekolah, maupun tempat umum, lebih sering didapatkan dari orang tua dengan gejala maupun tidak (10). Kontak serumah menyumbang angka penyebaran COVID-19 pada anak (<18 tahun) sebesar 4-57% (11), selain itu penitipan maupun sekolah juga menyebabkan anak rentan terinfeksi COVID-19 terutama pada individu yang tidak tervaksinasi (12). Virus SARS CoV-2, melalui menggunakan reseptor angiotensin-converting enzim- 2 (ACE2) yang terutama ditemukan dalam sistem pernapasan sebagai 'pintu masuk' virus ke dalam sel-sel tubuh (13). Sebagian besar anak dengan infeksi COVID-19 tidak menunjukkan gejala (14), namun 2% anak menunjukkan gejala berat hingga mengancam nyawa (15).

Manifestasi klinis COVID-19 pada anak sangat bervariasi dan dapat tumpang tindih dengan penyakit lain seperti pneumonia, gangguan gastrointestinal, dan ginjal (16). Gejala gastrointestinal terkait COVID-19 lebih banyak didapatkan pada anak dibandingkan dewasa. Pada kasus ini, awal mula pasien mengeluh demam dan nyeri perut, sesak napas, mual dan muntah. Sesak napas semakin memberat sesuai dengan klinis COVID-19, meskipun gejala ini juga dapat disebabkan karena kondisi PJB. Dalam suatu penelitian observasional disebutkan bahwa gejala COVID-19 akut berat meliputi hasil RT-PCR SARS-CoV-2 positif disertai adanya dyspnea, takikardia, hipertensi, hipoksia, keluhan gastrointestinal dan peningkatan marker inflamasi (CRP, prokalsitonin, IL-6, ferritin, D-dimer) saat masuk rumah sakit atau ketika dalam perawatan medis (17). Pada kasus ini, dyspnea, hipoksia, dan keluhan gastrointestinal yang mendukung adanya COVID-19 dengan gejala berat.

Penyakit jantung bawaan ringan biasanya tidak menunjukkan gangguan, tetapi pada derajat sedang dapat menimbulkan gangguan hemodinamik dan pertumbuhan. Pada kasus ini, penderita memiliki berat badan yang kurus dan sulit naik berat badan. Penderita COVID-19 dengan komorbid penyakit jantung bawaan dapat menunjukkan klinis yang buruk berdasarkan perspektif patofisiologi dikarenakan efek destruktif COVID-19 pada jantung, buruknya efek infeksi influenza dan virus lain yang terjadi pada PJB, dan fakta bahwa banyak dari pasien yang mungkin memiliki anomali bersamaan di organ lain, seperti paru-paru dan ginjal (9). Kelainan defek septum (ASD, VSD) dianggap tidak lebih rentan terhadap COVID-19 dibandingkan penderita PJB sianotik, kardiomiopati, dan penurunan fungsi jantung (9), namun pada kasus ini ditemukan suara murmur holosistolik dan apeks yang bergeser menunjukkan adanya penyakit jantung bawaan yang mempengaruhi kondisi jantung pasien.. Pasien

COVID-19 dengan komorbid penyakit jantung (kongenital maupun didapat) dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas berkaitan dengan infeksi virus (18). Meta analisis pada 557 pasien COVID-19 anak-anak dari 18 negara di kawasan Amerika bagian utara, Amerika latin, dan Eropa menyebutkan bahwa komorbid penyakit jantung meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.89 kali lipat. Selain itu adanya hipoksemia pada saat masuk dan adanya gejala gangguan saluran respiratori bawah juga merupakan prediktor mortalitas akibat COVID-19. Ketiga hal tersebut didapatkan pada pasien ini sehingga meningkatkan risiko kematian (19).

Pemeriksaan laboratorium pada COVID-19 anak dapat bervariasi. Meta-analisis pada 66 anak menunjukkan kasus COVID-19 anak disertai peningkatan CRP, leukosit, laktat dehidrogenase, ferritin, D-dimer, limfopenia, dan peningkatan CKMB (16). Pada kasus ini, adanya leukositosis, limfopenia, neutrofilia, dan NLR positif mengarahkan infeksi COVID-19. Hiponatremia pada pasien COVID-19 dapat terjadi karena ikatan SARS CoV-2 yang berkaitan dengan reseptor ACE2 mempengaruhi reabsorpsi natrium (20). Selain itu hiponatremia dapat disebabkan karena adanya penyakit jantung sebelumnya, gangguan gastrointestinal maupun infeksi lainnya (21). Studi sebelumnya melaporkan 8-28% pasien dengan pneumonia terdapat hiponatremi pada pemeriksaan lanjutan (21).

Analisis gas darah dilakukan untuk mengetahui morbiditas dan mortalitas COVID-19, memana-jemen keberhasilan penggunaan ventilasi mekanik dan memperkirakan komorbid yang mendasari COVID-19 (22). Hipoksemia pada COVID-19 sering disertai peningkatan gradien oksigen alveolar ke arteri, yang menunjukkan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi ataupun aliran intrapulmonal (23). Hipoksia pada gangguan paru akan terjadi kompensasi berupa hiperventilasi sehingga menurunkan jumlah CO₂. Meski pada tahap awal tidak ditemukan hipoksemia, perlu dilakukan pemantauan ketat pada pasien alkalosis respiratorik (24). Pada pasien ini evaluasi AGD menunjukkan kondisi perburukan hipoksemia selama perawatan.

Hasil antigen negatif pada kasus dapat terjadi pada pasien COVID-19 yang telah melewati fase akut. Pasien dilakukan RT-PCR untuk menegakkan diagnosis COVID-19. Pemeriksaan RT-PCR pasien dengan suspek COVID-19 memiliki sensitivitas 75% dan pada kecurigaan klinis yang cukup tinggi dapat dilakukan CT scan thoraks yang dapat menunjukan gambaran khas COVID-19 berupa ground glass opacities (25).

Pada pasien ini diberikan antibiotik Cefotaxim dan Metronidazol. Pemberian antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga merupakan pilihan pada pneumonia COVID-19. Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4 menyebutkan pemberian Ceftriaxone dosis tunggal umumnya lebih disukai dengan alasan infection control antara pasien dan tenaga kesehatan, dibandingkan Cefotaxim yang memerlukan pengulangan setiap 8 jam (26). Kombinasi Cefotaxim dan Metronidazole ini merupakan pilihan pada kasus apendisitis akut secara umum, namun juga efektif pada kasus apendisitis akut dengan COVID-19. Studi potong lintang di Nepal melaporkan bahwa manajemen konservatif non-operatif dengan antibiotik Cefotaxim, Tobramycin, dan Metronidazol menunjukkan hasil yang baik pada kasus apendisitis akut disertai COVID-19 pada anak-anak. Pada penelitian tersebut, pasien apendisitis akut non komplikasi yang mengalami perbaikan parsial dalam 24-48 jam perawatan, diganti antibiotiknya dengan kombinasi piperacillin dan tazobactam. Pasien yang tidak menunjukkan perbaikan sama sekali, dilanjutkan dengan apendektomi (27).

Pada COVID-19, terjadi kondisi hiper inflamasi yang melibatkan respon sejumlah sitokin pro-inflamatori, sehingga terjadi fenomena cytokine storm dan kegagalan fungsi paru, jantung, serta multiorgan. Pemberian Metronidazole juga bermanfaat pada pneumonia COVID-19 dengan adanya efek menurunkan marker inflamasi. Seyedhamzeh (2020) menyebutkan pada uji molecular docking didapatkan efek inhibisi Metronidazol terhadap ikatan sitokin pro-inflamatorik IL-12 dengan reseptornya (28). Kazempour dkk. melaporkan adanya penurunan KED pada pasien dewasa dengan pneu-

monia COVID-19 yang mendapat antibiotik tambahan Metronidazol selama 7 hari disamping terapi standar antivirus, dibandingkan kelompok terapi standar. Namun demikian, tidak didapatkan perbedaan signifikan pada kadar IL-6 dan CRP antara kedua kelompok (29).

Pada COVID-19 anak derajat berat atau yang terindikasi adanya kegagalan multi organ sehingga membutuhkan ventilator mekanik, atau extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), pemberian antivirus Remdesivir atau Paxlovid™ (Nirmatrelvir/ Ritonavir), Tacolizumab, glukokortikoid, maupun IVIG diharapkan menurunkan adanya respon hiperinflamatorik (26). Remdesivir menjadi obat pertama yang disetujui FDA untuk mengobati COVID-19 pada anak dan remaja berusia ≥ 12 tahun, dengan berat badan minimal 40 kg dan membutuhkan rawat inap, dengan persetujuan tambahan untuk penggunaan darurat pada pasien anak yang dirawat di rumah sakit. dengan berat $\geq 3,5$ kg, yang berusia < 12 tahun atau berbobot < 40 kg (30). Kondisi pasien dengan hemodinamik dan kesan gagal jantung sejak pertama kali masuk, tidak memungkinkan untuk pemberian anti Covid-19 sejak awal. Meskipun rekomendasi menyebutkan bahwa anti Covid efektif, namun demikian Liu et al. (2021) menyebutkan adanya potensi efek samping Anticovid-19, antara lain hipertensi, aritmia, hiperglikemia, diare, mual hingga muntah, nyeri kepala, nyeri sendi dll (31).

Laporan kasus ini memiliki keterbatasan, yaitu dengan singkatnya waktu perawatan pasien, sejumlah pemeriksaan standar evaluasi pada kasus COVID-19 berat, tidak dapat dilakukan. Namun demikian, adanya data pemeriksaan fisik dasar, laboratorium serta radiologis standar, yang menunjang diagnosis COVID-19 berat dengan komorbid, dapat memberikan manfaat penegakan diagnosis dan penanganan kasus serupa di pelayanan kesehatan terbatas.

4. KESIMPULAN

Dilaporkan seorang anak perempuan 13 tahun 6 bulan didiagnosis COVID-19 dan PJB asiantik. Walaupun pandemi COVID-19 sudah mereda, tetap diperlukan kewaspadaan terhadap infeksi COVID-19 terutama pada anak-anak dengan komorbid. Individu dengan PJB yang terinfeksi COVID-19 dapat menunjukkan gejala berat dipengaruhi peran ACE2 pada proses infeksi COVID-19. Sesak napas yang berat hingga mengancam nyawa dapat disebabkan perburukan COVID-19 dengan defek multipel pada jantung. Diperlukan deteksi dini dengan indikator pemeriksaan yang tepat dan cepat serta tatalaksana komprehensif untuk mendiagnosis, melakukan tatalaksana dan memperbaiki luaran pada penderita baik COVID-19 maupun bukan COVID-19.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penyusunan artikel ini.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kami haturkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan dukungan dalam penulisan case report.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neidenbach R, Niwa K, Oto O, Oechslin E, Aboulhosn J, Celermajer D, et al. Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease—reflections on a global problem—part I: Development of congenital cardiology, epidemiology, clinical aspects, heart failure, cardiac arrhythmia. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(6):705–15.
2. Huisenga D, La Bastide-Van Gemert S, Van Bergen A, Sweeney J, Hadders-Algra M. Developmental outcomes after early surgery for complex congenital heart disease: a systematic review and

- meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(1):29–46.
3. Bakker MK, Bergman JEH, Krikov S, Amar E, Cocchi G, Cragan J, et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: An international retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(7):1–12.
 4. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–66.
 5. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress.* 2020;4(4):66–75.
 6. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
 7. Shammus R, Mahmood S, Kutty R, Lotto A, Guerrero R, Harky A, et al. COVID-19 and congenital heart disease: An insight of pathophysiology and associated risks. *Cardiol Young.* 2021;31(2):233–40.
 8. Sachdeva S, Ramakrishnan S, Choubey M, Koneti N, Mani K, Bakhru S, et al. Outcome of COVID-19-positive children with heart disease and grown-ups with congenital heart disease: A multicentric study from India. *Ann Pediatr Cardiol.* 2021;14(3):269–77.
 9. Haji Esmaeil Memar E, Pourakbari B, Gorgi M, Sharifzadeh Ekbatani M, Navaeian A, Khodabandeh M, et al. COVID-19 and congenital heart disease: a case series of nine children. *World Journal of Pediatrics.* 2021 Feb 2;17(1):71–8.
 10. McLean HQ, Grijalva CG, Hanson KE, Zhu Y, Deyoe JE, Meece JK, et al. Household Transmission and Clinical Features of SARS-CoV-2 Infections. *Pediatrics.* 2022 Mar 1;149(3).
 11. Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Peng C, et al. Characteristics of Household Transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases.* 2020 Nov 5;71(8):1943–6.
 12. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, Koirala A, Deng L, Winkler N, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Nov;4(11):807–16.
 13. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020 Mar;119(3):670–3.
 14. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2021 Aug;106(8):802–7.
 15. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, et al. Severity of Acute COVID-19 in Children < 18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics.* 2022 Apr 1;149(4).
 16. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021 May;106(5):440–8.
 17. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children’s Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020 Oct 5;174(10):e202430.
 18. Yu CM. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006 Feb 1;82(964):140–4.
 19. Gonzalez-Dambrauskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, Mauricio Cantillano E, Dallefeld S, Dominguez-Rojas J, et al. Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *The Lancet Regional Health - Americas* [Internet]. 2022;12:100272. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
 20. Machiraju PK, Alex NM, Safinaaz, Vadamalai V. Hyponatremia in Coronavirus Disease-19 Patients: A Retrospective Analysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2021 Jan 22;8:205435812110670.
 21. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C, et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2008 Dec 18;8(1):16.

22. Lakhani J, Kapadia S, Pandya H, Gill R, Chordiya R, Muley A. Arterial blood gas analysis of critically ill corona virus disease 2019 patients. *Asian Journal of Research in Infectious Diseases*. 2021;6:51–63.
23. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory Failure, Ventilator Support, and Ventilator Weaning. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2012. p. 2871–921.
24. Wu C, Wang G, Zhang Q, Yu B, Lv J, Zhang S, et al. Association Between Respiratory Alkalosis and the Prognosis of COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 26;8.
25. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32–40.
26. Burhan E, Isbaniah F, Susanto AD. *Pneumonia COVID-19: Diagnosis dan Tatalaksana di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia ; 2020.
27. Thapa Basnet A, Singh S, Thapa B, Kayastha A. Management of Acute Appendicitis during COVID-19 Pandemic in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *Journal of Nepal Medical Association*. 2021 Mar 31;59(235).
28. Seyedhamzeh M, Ardestani S, Javanshir S, Aliabadi F, Reyhanfard H, Pazoki-Toroudi H. Dose COVID-19 uncovered a new feature of Metronidazole Drug? 2020;
29. Kazempour M, Izadi H, Chouhdari A, Rezaeifard M. Anti-inflammatory Effect of Metronidazole in Hospitalized Patients with Pneumonia due to COVID-19. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2021 Jun 1;20(3):532–40.
30. Wang Z, Zhao S, Tang Y, Wang Z, Shi Q, Dang X, et al. Potentially effective drugs for the treatment of COVID-19 or MIS-C in children: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022 May 1;181(5):2135–46.
31. Liu D, Zeng X, Ding Z, Lv F, Mehta JL, Wang X. Adverse Cardiovascular Effects of Anti-COVID-19 Drugs. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021.