

Tinjauan kasus berbasis bukti Perbandingan Terapi Tunggal Kortikosteroid Intravena dengan Kombinasi Imunoglobulin dan Kortikosteroid Intravena pada Pasien *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*

Yogi Prawira,^{1,2} Nicodemus²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Pediatric Intensive Care Unit Mayapada Hospital Jakarta Selatan, Jakarta

Latar belakang. Tata laksana MIS-C saat ini menggunakan imunoglobulin intravena (IVIG) dan kortikosteroid intravena sebagai dua pilar terapi utama. Meskipun demikian, belum terdapat bukti sahih berupa uji klinis acak terkendali mengenai efektivitas terapi kombinasi tersebut. Klinisi di negara berkembang juga menemui kendala ketersediaan IVIG dan harga yang relatif mahal.

Tujuan. Membandingkan efektivitas terapi kombinasi IVIG-kortikosteroid dengan kortikosteroid saja pada kasus MIS-C.

Metode. Penelusuran literatur dilakukan melalui *Pubmed, ScienceDirect, EBSCO, Elsevier, dan Google Scholar*. Kombinasi kata kunci yang digunakan meliputi *MIS-C, guidelines treatment for MIS-C, treatment in MIS-C, IVIG and steroid in MIS-C*.

Hasil. Didapatkan empat studi yang relevan, 1 laporan kasus, 2 studi kohort, 1 studi observasional yang mendukung bahwa penggunaan kortikosteroid menghasilkan luaran yang sama baiknya dengan pemberian terapi kombinasi IVIG-kortikosteroid dalam tata laksana MIS-C.

Kesimpulan. Penggunaan kortikosteroid intravena sebagai terapi tunggal lini pertama pasien dengan MIS-C dapat dipertimbangkan karena menghasilkan luaran yang sama baiknya dengan pemberian kombinasi IVIG dan metilprednisolon. **Sari Pediatri** 2022;24(3):203-9

Kata kunci: MIS-C, kortikosteroid, IVIG

Evidence based case report Monotherapy Intravenous Corticosteroid versus Intravenous Immunoglobulins Combine with Corticosteroid to Treat the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Yogi Prawira,^{1,2} Nicodemus²

Background. The use of intravenous immunoglobulin in combination with corticosteroid has been considered as mainstay therapy in MIS-C patients. Hence, there is no evidence of randomized controlled trials to date to support this practice. Moreover, clinician in low-middle income countries was having difficulties with regards the availability of IVIG and its relatively high cost.

Objective. To compare the effects of intravenous immunoglobulin in combination with corticosteroid vs intravenous corticosteroid as monotherapy in MIS-C cases.

Method. Systematic literature searching was done using *Pubmed, ScienceDirect, EBSCO, Elsevier, dan Google Scholar*. Keywords combination MIS-C, guidelines treatment for MIS-C, treatment in MIS-C, IVIG and steroid in MIS-C.

Results. Four relevant studies were found, these include 1 case report, 2 cohort study, 1 observational study. These studies have shown that corticosteroids as monotherapy in MIS-C patients showed comparable outcomes versus combination of IVIG-steroid.

Conclusion. The use of intravenous corticosteroid as first line treatment in MIS-C patients can be considered due to comparable outcomes with a combination therapy of IVIG-corticosteroid. **Sari Pediatri** 2022;24(3):203-9

Keywords: MIS-C, corticosteroid, IVIG

Alamat korespondensi: Yogi Prawira Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Salemba Raya no. 6, Jakarta. Email: dr.yogiprawira@gmail.com

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) yang juga disebut *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) merupakan keadaan hiperinflamasi yang menyerang pasien anak yang muncul 3-6 minggu setelah terinfeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹ Kondisi hiperinflamasi tersebut memiliki karakteristik klinis yang bervariasi, dapat menyerupai penyakit Kawasaki, sindrom aktivasi makrofag (*macrophage activating syndrome*), sindrom renjatan toksik (*toxic shock syndrome*), dan syok sepsis.^{2,3} *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* pertama kali dilaporkan di Eropa pada bulan April 2020, dan saat ini sudah dilaporkan di seluruh dunia.⁴ Sindrom ini melibatkan berbagai sistem organ seperti jantung, gastrointestinal, mukokutaneus, respirasi, neurologi, dan hematologi.

Dalam perkembangannya, tata laksana MIS-C mengalami perubahan, hingga saat ini menggunakan imunoglobulin intravena (IVIG) dan kortikosteroid intravena sebagai dua terapi utama. Meskipun demikian, ketersediaan IVIG dan harganya yang relatif mahal menjadi kendala di berbagai negara, khususnya di negara berkembang dan negara dengan penghasilan rendah (*low-middle income country*). Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan memberikan pemaparan mengenai pilihan terapi untuk kasus MIS-C dengan membandingkan antara terapi kortikosteroid intravena saja dengan terapi kombinasi imunoglobulin intravena dan kortikosteroid.

Kasus

Anak perempuan usia 9 tahun, berat badan 26 kg datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan keluhan demam sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Demam dirasakan naik turun dengan suhu tertinggi 39°C, suhu turun sementara dengan obat demam parasetamol. Tidak ada hari bebas demam. Keluhan disertai mual dan muntah. Tidak ada ruam. Buang air besar dan buang air kecil normal. Pasien memiliki riwayat terkena COVID-19.

Saat tiba di IGD, pasien tampak sakit sedang, kesadaran compos mentis, nadi 135x/menit, suhu 38°C, tanda vital lain dalam batas normal. Pemeriksaan fisis tidak menunjukkan adanya kelainan. Hasil laboratorium ditemukan leukopenia (2.900/ μ L), trombositopenia

(147.000/ μ L), peningkatan laju endap darah (LED 41mm/jam) dan CRP (11,7mg/L). Elektrolit dalam batas normal. Hasil pemeriksaan NS 1, serologi dengue (IgM dan IgG anti Dengue), dan anti S.Typhi non reaktif. Hasil pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) SARS-CoV-2 negatif.

Diagnosis demam dengue ditegakkan, kemudian pasien mendapat tata laksana medikamentosa dengan infus cairan kristaloid 1700cc/24 jam dan antipiretik parasetamol intravena. Pemeriksaan hematologi rutin dilakukan secara serial. Pada hari pertama perawatan, pasien masih mengalami demam subfebris dengan suhu 37,8°C dengan hasil laboratorium menunjukkan tren penurunan trombosit (100.000/ μ L di pagi hari dan 84.000/ μ L di sore hari). Pada hari kedua, gejala demam menetap dengan suhu 38°C disertai dengan nyeri ulu hati. Hasil laboratorium menunjukkan penurunan trombosit ke 80.000/ μ L. Pada hari perawatan ketiga keluhan demam persisten hingga suhu tertinggi 39°C dan masih didapatkan nyeri ulu hati. Trombosit semakin turun menjadi 67.000/ μ L. Saat hari perawatan keempat juga masih ditemukan demam dan keluhan nyeri perut belum perbaikan. Pemeriksaan serologi IgM dan IgG anti Dengue menunjukkan hasil negatif.

Selama 4 hari perawatan di bangsal, demam menetap dengan suhu tertinggi 39°C, turun saat diberikan antipiretik hingga ke suhu terendah 37°C. Keluhan lemas dan mual memberat disertai nyeri tekan abdomen atas badan mulai muncul bintik-bintik petekie di ekstremitas. Pada hari ke-4 atau hari ke-8 demam, gejala klinis masih menetap dengan tren penurunan trombosit dan serologi Dengue negatif. Hal ini kurang sesuai dengan perjalanan klinis demam berdarah dengue. Anamnesis lebih lanjut didapatkan riwayat bepergian karyawisata bersama rombongan besar 1 bulan sebelumnya dengan risiko paparan terhadap kasus COVID-19.

Pemeriksaan laboratorium tambahan menunjukkan adanya peningkatan enzim hati (SGOT 97U/L dan SGPT 63U/L), NT-pro-BNP (842pg/mL), penanda inflamasi (CRP 47mg/L dan prokalsitonin 5,3ng/L), penanda koagulasi (D-dimer 2,75/ μ L), dan IgG anti SARS-CoV-2 reaktif. Fungsi ginjal dan troponin I dalam batas normal.

Diagnosis MIS-C ditegakkan berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO). Rekam jantung menunjukkan hasil normal, dan pasien dikonsulkan ke bagian kardiologi anak untuk evaluasi ekokardiografi. Berdasarkan ekokardiografi tidak ditemukan

abnormalitas anatomi jantung maupun dilatasi koroner, fungsi jantung baik dengan fraksi ejeksi 77%.

Pasien dirawat di ruang *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) dan mendapat tata laksana MIS-C dengan diberikan methylprednisolon intravena 2x26mg (2mg/kg/hari *low-moderate dose*), antikoagulan dosis profilaksis (enoxaparin 2x13mg subkutan). Pasien tidak mendapat terapi imunoglobulin intravena (IVIG). Satu hari pasca pemberian kortikosteroid, gejala demam menghilang dan nyeri perut berkurang. Setelah 3 hari, pasien tetap bebas demam dan nyeri perut hilang sepenuhnya. Hasil evaluasi laboratorium ulang menunjukkan trombosit normal (219.000 μ /L), perbaikan penanda inflamasi (CRP 13,4mg/dL) dan koagulasi (D-dimer 0,53 μ /L). Enoxaparin subkutan diganti dengan aspirin 1x80mg per oral, metilprednisolon diganti oral dan pasien pindahkan ke ruang rawat biasa. Satu hari kemudian pasien dipulangkan dengan rencana pemberian metilprednisolon oral 2mg/kg/hari selama 7 hari dilanjutkan *tapering off* bertahap dalam 3-4 minggu.

Masalah klinis

Pertanyaan klinis kasus di atas sebagai berikut, pada anak dengan MIS-C, apakah pemberian kortikosteroid intravena saja sebagai terapi tunggal akan memberikan luaran (*outcome*) yang sama baiknya dengan terapi kombinasi IVIG dan kortikosteroid ?

Pertanyaan klinis (PICO)

Patient (P) : anak

Intervention (I) : terapi tunggal dengan kortikosteroid intravena

Comparison (C) : terapi kombinasi IVIG dan kortikosteroid intravena

Outcome (O) : perbaikan klinis pasien, perbaikan laboratorium (penanda inflamasi dan koagulasi)

Metode penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara *online*. Penelusuran artikel menggunakan *database* seperti *Pubmed*, *ScienceDirect*, *EBSCO*, *Elsevier*, dan *Google Scholar*. Kombinasi kata kunci yang digunakan meliputi

MIS-C, guidelines treatment for MIS-C, treatment in MIS-C, IVIG and steroid in MIS-C.

Hasil penelusuran

Berdasarkan hasil penelusuran didapatkan total 4 jurnal yang sesuai dengan pencarian. Dari keempat jurnal tersebut, 1 merupakan laporan kasus, 2 merupakan studi kohort, dan 1 studi observasional.

1. Studi kohort retrospektif: *Recent Experience: Corticosteroid as a First-line Therapy in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19-related Myocardial Damage.*

Vukomanovic dkk⁵ melakukan studi kohort retrospektif membandingkan luaran pasien dengan cedera miokardium akibat MIS-C, pembagian kelompok pasien berdasarkan terapi awal (IVIG atau kortikosteroid). Studi ini melibatkan 22 pasien dengan usia rata-rata 13,2 + 3,8. Dari 22 pasien tersebut, 10 pasien mendapat IVIG sebagai terapi awal dan 12 pasien mendapat kortikosteroid (9 dengan metilprednisolon intravena *pulse dose* dan 3 dengan dexamethasone). Karakteristik pasien, seperti distribusi usia dan durasi demam sebelum terapi awal diberikan tidak berbeda bermakna diantara kedua kelompok. Kegagalan terapi didefinisikan sebagai demam persisten (>38°C) selama 48 jam atau diperlukan obat vasoaktif setelah inisiasi terapi. Kegagalan terapi terlihat pada 9 pasien (7 pasien dalam kelompok IVIG dan 2 pasien dalam kelompok steroid). Pasien yang diterapi awal dengan kortikosteroid menjadi afebris dalam 1 hari perawatan, sementara pasien dengan terapi awal IVIG menjadi afebris pada hari perawatan ke-4. Ekokardiografi menunjukkan penurunan fungsi sistolik (ejeksi fraksi 49,9 + 7,8%) pada 19 pasien tersebut. Pada kelompok kortikosteroid didapatkan peningkatan bermakna ejeksi fraksi (EF 61,1 + 5,1%) pada hari perawatan ke-3 dibandingkan kelompok yang mendapat terapi IVIG (EF 54,1 + 6,5%). Peningkatan signifikan fungsi sistolik terlihat pada kelompok kortikosteroid dalam 3 hari perawatan pertama (P=0,005). Saat awal perawatan semua pasien menunjukkan peningkatan penanda inflamasi. Pada kelompok kortikosteroid, penanda inflamasi CRP turun signifikan pada hari ke-2, ke-3, dan

ke-4 ($P=0,008$, $P=0,003$, $P=0,008$) sementara pada kelompok yang mendapat terapi awal IVIG saja, penurunan *C-reactive protein* (CRP) terjadi pada hari ke-4 setelah ditambahkan terapi kortikosteroid. Tidak ada perbedaan bermakna untuk parameter D-dimer dan fibrinogen diantara kedua kelompok tersebut. Hiponatremi ditemukan pada 16 pasien di awal perawatan dan menunjukkan perbaikan setelah perawatan hari ke-3 pada kelompok yang mendapat terapi awal kortikosteroid dibandingkan kelompok IVIG. Pada kelompok terapi IVIG saja, peningkatan kadar natrium terjadi pada hari ke-4 setelah terapi ditambahkan kortikosteroid. Hipoalbumin ditemukan pada 13 pasien dan kadar albumin lebih tinggi pada hari perawatan ke-4 pada kelompok kortikosteroid dibandingkan kelompok IVIG. Penurunan kadar albumin terlihat dalam 3 hari pertama pada kelompok IVIG dan baru meningkat setelah ditambahkan kortikosteroid. Parameter lama rawat PICU lebih singkat pada kelompok kortikosteroid dibandingkan kelompok IVIG ($P<0,001$). Studi ini menyimpulkan bahwa diantara anak dengan cedera miokardium akibat MIS-C, terapi kortikosteroid saja menghilangkan gejala demam lebih cepat, menurunkan penanda inflamasi CRP lebih dini, mempersingkat lama perawatan di PICU, dan memperbaiki ejeksi fraksi (*Left Ventrikel-Ejection Fraction / LV-EF*) lebih cepat dibandingkan dengan anak yang mendapat terapi awal dengan IVIG saja. Kortikosteroid juga digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien MIS-C yang refrakter terhadap IVIG karena setelah diberikan kortikosteroid kadar CRP menurun dan terjadi peningkatan kadar natrium yang signifikan. Studi ini memiliki keterbatasan diantaranya jumlah pasien yang sedikit dan bukan uji klinis acak terkontrol (*randomized control trial*).

2. Studi kohort observasional: *Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*. McArdle dkk⁶ mengevaluasi pasien yang diterapi dengan IVIG saja, kortikosteroid saja, maupun kombinasi IVIG dan kortikosteroid. Luaran primer yang dinilai, yaitu penggunaan inotropik, ventilasi mekanik, maupun kematian, dan luaran sekunder meliputi tambahan terapi maupun durasi perbaikan gagal organ dan inflamasi. Studi ini melibatkan 614 anak dari 32 negara sejak

Juni 2020 hingga Februari 2021. Dari 614 anak dengan suspek MIS-C, sebanyak 246 pasien mendapat terapi awal IVIG saja, 99 pasien dengan kortikosteroid saja, 208 dengan terapi kombinasi (IVIG dan kortikosteroid), 22 pasien dengan imunomodulator lain, dan sisanya 39 pasien tanpa terapi imunomodulator. Dari kelompok pasien yang mendapat terapi IVIG saja, kombinasi IVIG dan kortikosteroid, dan terapi kortikosteroid saja, sebanyak 136 pasien mendapat tambahan terapi imunomodulator pada hari perawatan ke-2. Kondisi klinis dan parameter laboratorium hampir serupa diantara kelompok-kelompok terapi tersebut. Sebanyak 490 anak terkonfirmasi MIS-C sesuai kriteria WHO. Adapun pasien yang tidak memenuhi kriteria WHO dikarenakan tidak adanya bukti paparan terhadap SARS-CoV-2. Serologi antibodi SARS-CoV-2 tidak diperiksa pada 14% pasien, dan negatif pada 14% pasien lainnya. Hasil luaran primer dilaporkan pada 56 pasien dengan terapi awal kombinasi IVIG dan steroid dan pada 17 pasien dengan terapi kortikosteroid saja. Berdasarkan analisis pada pasien yang terkonfirmasi diagnosis MIS-C sesuai kriteria WHO saja, didapatkan penggunaan inotropik, ventilator, atau kematian pada 40 pasien dalam kelompok terapi kombinasi dibandingkan 12 pasien dalam kelompok kortikosteroid saja. Tambahan terapi imunomodulator lebih sedikit pada kelompok terapi kombinasi dibandingkan yang mendapat kortikosteroid saja (*odds ratio* 0,18; 95% CI, 0,10-0,33). Perbandingan antara pasien dengan terapi steroid saja dengan IVIG saja tidak dapat disimpulkan (inkonklusif) (*odds ratio* 1,31; 95% CI). Lama perbaikan gagal organ maupun penanda inflamasi tidak berbeda bermakna. Studi ini menyimpulkan tidak terdapat bukti perbedaan proses penyembuhan dari MIS-C setelah mendapat terapi awal dengan IVIG saja, kortikosteroid saja, maupun terapi kombinasi (IVIG dan kortikosteroid). Keterbatasan studi ini yaitu tidak adanya randomisasi di awal.

3. Studi observasional: *Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins is Associated with Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children*. Belhadjer dkk⁷ melaporkan penelitian mereka terkait perbaikan fungsi jantung pada anak

dengan MIS-C yang didefinisikan dengan demam persisten ($>38,5^{\circ}\text{C}$) selama >3 hari, keterlibatan multiorgan (3 atau lebih organ yang terlibat seperti limfadenopati servikal, konjungtivitis, ruam kulit, eritema di mulut dan mukosa faring, gejala gastrointestinal, gejala respirasi, gagal jantung, atau syok kardiogenik), bukti adanya koagulopati (D-dimer $> 1000\text{ng/mL}$), inflamasi (CRP $>80\text{mg/L}$), dan serologi antibodi SARS-CoV-2 positif. Usia rata-rata 8,6 tahun. Rata-rata pasien masuk rawat rumah sakit pada hari ke-4 sejak onset gejala. Semua pasien memiliki antibodi SARS-CoV-2 positif. Sebanyak 18 pasien mendapat terapi IVIG (2g/kg) dosis tunggal sebagai terapi awal, 22 pasien mendapat terapi kombinasi IVIG dan metilprednisolon intravena (0,8mg/kg/hari selama 5 hari). Kedua kelompok ini memiliki karakteristik yang serupa. Perbaikan fungsi sistolik didefinisikan sebagai fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF $>55\%$) dan waktu relaksasi isovolume (*isovolumic relaxation time / IVRT*) >90 ms, sementara untuk fungsi diastolik dihitung menggunakan Kaplan-Meier. Saat awal perawatan, LVEF $<55\%$ pada 77,5% pasien dengan nilai median 48%. *Cardiac index* didapatkan normal pada seluruh pasien. Fungsi diastolik ventrikel kiri dinilai dari pemendekan IVRT didapatkan pada semua pasien dalam 1 minggu pertama rawat inap. Waktu rata-rata untuk pemulihan LVEF ($>55\%$) adalah 4 hari dan waktu median pemulihan IVRT ($> 90\text{ms}$) adalah 7 hari. Hasil temuan yang didapat adalah pemendekan waktu pemulihan LVEF dan IVRT dan lama rawat di PICU pada kelompok yang mendapat terapi IVIG dan kortikosteroid dibandingkan dengan yang hanya mendapat IVIG saja (2,9 vs 5,4 hari, 6,4 vs 20,6 hari, dan 3,4 vs 5,3 hari; $P<0.05$). Nilai skor Z arteri koroner di awal adalah 0 dan -0,5 saat pulang tanpa perbedaan bermakna diantara kedua kelompok. Studi ini menyimpulkan bahwa dengan menambahkan kortikosteroid pada kelompok terapi imunoglobulin intravena akan membuat perbaikan fungsi jantung yang lebih singkat pada pasien MIS-C. Adapun keterbatasan studi ini yaitu tidak ada randomisasi.

4. Laporan kasus: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID 19 Treated with Oral Steroid.*

Jain dkk⁸ menuliskan laporan kasus di India, anak laki-laki usia 3 tahun dengan klinis demam dan ruam urtikaria 4 hari sebelum masuk rumah sakit disertai konjungtivitis dan edema pada tangan dan kaki. Hasil lab didapatkan leukositosis dengan limfopenia, peningkatan Laju Endap Darah (LED), CRP (192mg/dL), dan D-dimmer. Selain itu juga didapatkan hiponatremi (121mmol/L) dan hipoalbumin (2,4g/dL), sementara kadar ferritin, fungsi hati dan fungsi ginjal dalam batas normal. Ekokardiografi dalam batas normal. Diagnosis MIS-C ditegakkan sesuai kriteria WHO. Pasien diberikan terapi antibiotik, antipiretik, antihistamin, dan kortikosteroid oral (prednisolon 1 mg/kg) dalam dua dosis terbagi. Pasien mengalami perbaikan klinis. Parameter inflamasi menjadi normal pada hari ke-5. Pasien dipulangkan pada hari ke-7 dengan kortikosteroid oral dilanjutkan selama 2 minggu. Laporan kasus ini menyarankan steroid oral saja sebagai pilihan terapi MIS-C dengan manifestasi klinis ringan (tanpa tanda-tanda syok atau keterlibatan jantung). Di India sendiri, metilprednisolon (1-2mg/kg) direkomendasikan sebagai terapi awal lini pertama untuk MIS-C, dengan tambahan imunoglobulin intravena apabila tidak ada perbaikan klinis yang nyata.⁹

Pembahasan

Tata laksana kasus MIS-C memerlukan multidisiplin ilmu. Secara umum tata laksana MIS-C meliputi pemberian imunoglobulin intravena (IVIG) dan kortikosteroid. *American College of Rheumatology* (ACR) merekomendasikan pemberian IVIG sebagai terapi lini pertama untuk pasien MIS-C dengan dosis 2gram/kg BB ideal¹⁰ diikuti dengan kortikosteroid.¹¹ Beberapa studi mendukung pemberian IVIG dan steroid karena membuat pemulihan lebih cepat dalam beberapa hari.¹² Di Indonesia, pada panduan¹³ yang terdahulu terapi MIS-C masih dibedakan dalam hal pemberian IVIG yaitu 2g/kgBB pada kasus yang menyerupai penyakit Kawasaki sedangkan cukup 1g/kgBB pada pasien yang tidak menyerupai penyakit Kawasaki. Saat ini pedoman terapi MIS-C mengikuti Panduan Tata Laksana COVID-19 dan pedoman Ikatan Dokter Anak Indonesia yaitu pemberian IVIG

dosis tunggal dengan dosis 2g/kgBB dikombinasikan dengan metilprednisolon intravena (2mg/kgBB/hari dibagi 2 dosis).¹⁴

Dalam studi kohort retrospektif yang dilakukan Vukonamovic dkk⁵, disimpulkan pada pasien MIS-C dengan cedera miokardium yang mendapat terapi awal dengan kortikosteroid saja mengalami perbaikan yang lebih cepat dibandingkan kelompok yang diberikan terapi awal IVIG saja. Perbaikan yang dimaksud antara lain mempercepat hilangnya demam (1 hari vs 4 hari), peningkatan ejeksi fraksi yang lebih tinggi pada perawatan hari ke-3 (61% vs 54%), penurunan penanda inflamasi CRP yang lebih dini (hari ke 2,3,4 vs hari ke-4), dan mempersingkat lama perawatan di PICU. Selain itu disimpulkan juga bahwa penambahan kortikosteroid pada kelompok terapi IVIG membuat terjadinya penurunan kadar CRP dan perbaikan kadar natrium yang lebih signifikan. Kelemahan dari studi ini yaitu jumlah sampel pasien yang sedikit dan tidak adanya randomisasi. Namun dalam masa pandemi ini, dirasakan sulit untuk melakukan randomisasi sampel maupun uji klinis acak terkontrol (*randomized controlled trial*).

Dari studi tersebut, pasien yang mendapat terapi dengan kortikosteroid memiliki luaran yang lebih baik dibandingkan dengan IVIG saja. Hal ini juga didukung oleh laporan kasus Jain dkk⁸ dari India yang menyimpulkan bahwa kortikosteroid dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama pada MIS-C yang tidak disertai gejala syok maupun tanpa keterlibatan jantung. Dalam laporan kasus tersebut dilaporkan pasien anak laki-laki usia 3 tahun terdiagnosis MIS-C sesuai kriteria WHO dengan hasil ekokardiografi normal. Pasien diberikan kortikosteroid prednisolon oral 1 mg/kgBB/hari terbagi 2 dosis pemberian. Pasien mengalami perbaikan klinis nyata dan pada hari ke-5 perawatan dengan penanda inflamasi dalam batas normal. Kemudian pasien dipulangkan pada hari ke-7 dengan dibekali steroid oral selama 2 minggu.

Studi kohort observasional yang dilakukan McArdle dkk⁶, menyimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam proses penyembuhan pasien MIS-C pada kelompok yang diterapi awal dengan IVIG saja, kortikosteroid saja, maupun kombinasi keduanya. Meskipun demikian, dalam studi tersebut disebutkan bahwa eskalasi atau tambahan terapi lebih sedikit pada kelompok terapi kombinasi IVIG dan kortikosteroid dibandingkan kelompok IVIG saja.

Studi observasional yang dilakukan Belhadjer dkk⁷,

menyimpulkan penambahan terapi kortikosteroid yang dikombinasikan dengan IVIG mampu memperbaiki fungsi jantung yang lebih cepat pada pasien MIS-C dibandingkan dengan pasien yang hanya mendapat terapi IVIG saja. Hal ini diukur dari peningkatan ejeksi fraksi >55% yang lebih cepat (2,9 hari vs 5,4 hari), perbaikan IVRT diastolik >90 ms yang lebih cepat (6,4 hari vs 20,6 hari), dan lama perawatan PICU yang lebih singkat (3,4 vs 5,3 hari). Kelemahan studi ini yaitu tidak adanya randomisasi.

Di negara *low-middle income country* (LMICs), seperti di India misalnya, metilprednisolon 1-2 mg/kg direkomendasikan sebagai terapi lini pertama⁹, dengan IVIG ditambahkan jika tidak terdapat perbaikan klinis. Studi Jain dkk⁸ mendukung pemberian metilprednisolon sebagai lini pertama dalam tata laksana MIS-C. Hal ini dikarenakan steroid lebih murah dan lebih mudah didapat dibandingkan IVIG.

Pada kasus yang kami rawat, gejala dominan yang dialami pasien yaitu gejala hematologi dan gastrointestinal, serta tidak didapatkan keterlibatan jantung. Pasien mendapat terapi metilprednisolon intravena (2 mg/kgBB/hari dibagi 2 dosis) saja tanpa diberikan IVIG. Perbaikan klinis didapatkan 1 hari setelah mendapat terapi tersebut diikuti dengan perbaikan parameter inflamasi setelah 3 hari terapi.

Berdasarkan kasus tersebut dapat dilihat bahwa pasien yang diterapi dengan metilprednisolon memberikan luaran (*outcome*) yang sama baiknya seperti pada pasien yang diterapi kombinasi dengan IVIG dan kortikosteroid (metilprednisolon).

Kesimpulan

MIS-C merupakan suatu sindrom hiperinflamasi yang terjadi pada anak pasca COVID-19. Terapi yang perlu diberikan meliputi antibiotik spektrum luas, imunoglobulin intravena, kortikosteroid, dikombinasi dengan antikoagulan sesuai klinis dan parameter laboratorium, dimana imunoglobulin intravena dan kortikosteroid intravena menjadi pilar utama dalam tata laksana MIS-C. Di Indonesia, terapi MIS-C mengikuti pedoman tatalaksana Kemenkes dan IDAI. Berdasarkan perbandingan kasus yang sudah dipaparkan di atas dengan didukung bukti yang ada maka dapat dipertimbangkan penggunaan metilprednisolon intravena saja sebagai terapi tunggal lini pertama pasien

dengan MIS-C karena menghasilkan luaran yang sama baiknya dengan pemberian kombinasi IVIG dan metilprednisolon.

Daftar pustaka

1. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, dkk. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334-46.
2. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, dkk. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-8.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH dkk. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-23.
5. Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, dkk. Recent experience: corticosteroids as a first-line therapy in children with multisystem inflammatory syndrome and COVID-19-related myocardial damage. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:e390-94.
6. McArdle AJ, Vito O, Patel H, dkk. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med* 2021;385:11-22.
7. Belhadjer Z, Auriou J, Meot M, dkk. Addition of Corticosteroids to immunoglobulins is associated with recovery of cardiac function in multi-inflammatory syndrome in children. *Circulation* 2021;142:2282-84.
8. Jain MK, Sahu SK, Behera JR, Patnaik S. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 treated with oral steroid. *Indian J Pediatr* 2021;88:106.
9. Corby L, Balasubramanian S, Ramanan AVI. Steroids or intravenous immunoglobulin as first line MIS-C in LMICs. *Lancet* 2021;3:e615-16.
10. American College of Rheumatology. MIS-C Recommendations. 2020. [cited 2021 Oktober 10]. Didapat dari: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
11. Kwak HJ, Lee YS, Choi JW. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus diseases 2019. *Clin Exp Pediatr* 2021;64:68-75.
12. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, dkk. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Pub Health* 2021;14:484-94.
13. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman tata laksana COVID-19. Edisi ke-2. Jakarta: IDAI; 2021.
14. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman tata laksana COVID-19 Edisi ke-4. Jakarta: IDAI; 2022.