



Hubungan Laju Endap Darah (LED) dengan Kejadian Syok pada Pasien *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C)

Yannisa Mutiara Rahmi¹, Indra Ihsan², Beni Indra³, Finny Fitry Yani², Zelly Dia Rofinda⁴

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

⁴ Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) merupakan respon inflamasi yang melibatkan ≥ 2 organ pasca infeksi SARS-CoV-2. Pemeriksaan *marker* inflamasi dapat membantu klinisi dalam menegakkan diagnosis dan memprediksi luaran buruk, seperti kejadian syok. Laju endap darah (LED) merupakan *marker* inflamasi yang murah dan mudah dilakukan di layanan primer yang memiliki keterbatasan fasilitas.

Objektif: Mengetahui hubungan LED dengan kejadian syok pada pasien MIS-C yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode: Jenis penelitian ini adalah analitik retrospektif dengan menggunakan data rekam medis. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Agustus 2021-Juli 2022. Diagnosis MIS-C ditegakkan sesuai kriteria World Health Organization (WHO). Data kemudian dianalisis dengan uji Mann-Whitney.

Hasil: Terdapat sebanyak 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini mendapatkan median LED adalah 25,5 (1-117) mm/jam pada pasien MIS-C. Sebanyak 43,8% pasien mengalami syok. Uji statistik Mann-Whitney menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai LED pada pasien MIS-C yang mengalami syok dengan yang tidak ($p=0,055$).

Kesimpulan: Median LED pada pasien MIS-C ditemukan meningkat melebihi batas normal. Pasien MIS-C yang mengalami syok memiliki median nilai LED yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan yang tidak, namun tidak terdapat hubungan yang signifikan antara nilai LED dengan kejadian syok pada pasien MIS-C. Pemeriksaan LED tidak dianjurkan sebagai *marker* tunggal dalam memprediksi kejadian syok pada pasien MIS-C.

Kata kunci: Laju Endap Darah, Luaran, MIS-C, SARS-CoV-2, Syok

Abstract

Background: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) is an inflammatory response involving ≥ 2 organs after SARS-CoV-2 infection. Examination of inflammatory markers can assist clinicians in making a diagnosis and predicting adverse outcomes, such as shock events. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) is a marker of inflammation that is inexpensive and easy to perform in primary care which has limited facilities.

Objective: To determine the correlation between ESR and the incidence of shock in MIS-C patients treated at RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Method: This is a retrospective analytics study using medical records data. The research was conducted at RSUP Dr. M. Djamil Padang in August 2021-July 2022. The diagnosis of MIS-C was made according to the World Health Organization (WHO) criteria. The data was then analyzed using the Mann-Whitney test.

Results: 32 samples met the inclusion and exclusion criteria. This study found that the median ESR was 25.5 (1-117) mm/hour in MIS-C patients. A total of 43.8% of patients experienced shock. The Mann-Whitney statistical test showed that there was no significant difference between ESR values in MIS-C patients who experienced shock and those who did not ($p=0.055$).

Conclusion: Median ESR in MIS-C patients was increased beyond normal limits. MIS-C patients who experienced shock had a higher median ESR value compared to those who did not, but there was no significant relationship between the ESR value and the incidence of shock in MIS-C patients. ESR examination is not recommended as a single marker in predicting the occurrence of shock in MIS-C patients.

Keywords: erythrocyte sedimentation rate, outcome, MIS-C, SARS-CoV-2, shock

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

COVID-19 pada anak dapat berkembang menjadi *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) yang membahayakan nyawa. Laju endap darah (LED) merupakan pemeriksaan yang mudah, murah, dan berpotensi sebagai *marker* inflamasi untuk memprediksi luaran buruk suatu penyakit, seperti kejadian syok.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Peran LED sebagai salah satu prediktor kejadian syok pada pasien MIS-C.

CORRESPONDING AUTHOR

E-mail: yannisa.mutiara@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: February 25th, 2023

Revised: September 14th, 2023

Available online: March 14th, 2024

Pendahuluan

Berdasarkan data WHO pada tanggal 30 September 2022, Indonesia menduduki peringkat ke-20 di dunia dengan kasus terkonfirmasi positif COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) sebanyak 6.431.624 dan total kematian 158.112 jiwa (CFR 2,46%).¹ Total kasus terkonfirmasi positif COVID-19 mencapai 13.8% pada anak usia 0–18 tahun. Pada tanggal yang sama, di Provinsi Sumatra Barat terdapat 15.769 kasus anak yang telah terkonfirmasi positif COVID-19.² Infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) pada anak berisiko berkembang menjadi *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) di kemudian hari.^{3,4} Pada Agustus 2020, kasus MIS-C di Indonesia pertama kali dilaporkan.⁵

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children merupakan peradangan yang terjadi secara bersamaan pada ≥ 2 organ yang berbeda, seperti paru-paru, jantung, ginjal, otak, mata, kulit, dan organ pencernaan akibat infeksi SARS-CoV-2.^{6–8} Manifestasi klinis dari MIS-C biasanya timbul 2–6 minggu setelah infeksi SARS-CoV-2.^{6,7,9,10} Pasien MIS-C biasanya datang dengan demam persisten, sakit perut, muntah, diare, ruam kulit, lesi mukokutan serta, pada kasus yang parah, dengan hipotensi dan syok.¹¹ Hingga saat ini patogenesis dari MIS-C masih belum diketahui dengan jelas, tetapi diyakini bahwa sebagian besar kasus MIS-C disebabkan oleh kondisi hiperinflamasi.^{10,12,13} Disregulasi imun yang dialami pasien MIS-C mengakibatkan disfungsi endotel dan keadaan hiperinflamasi yang dapat menyebabkan kebocoran kapiler serta kegagalan multiorgan. Pada kasus yang parah, peradangan yang berlebihan akan menyebabkan kegagalan sirkulasi yang mengakibatkan perfusi oksigen ke jaringan menjadi tidak adekuat.¹⁴

Kondisi inflamasi sejatinya merupakan proses alami tubuh sebagai mekanisme perlindungan terhadap infeksi patogen.¹⁵ Infeksi awal SARS-CoV-2 akan mengaktivasi makrofag, kemudian diikuti

dengan stimulasi sel T-helper yang menyebabkan pelepasan sitokin, stimulasi makrofag, neutrofil, dan monosit. Sitokin inflamasi diproduksi sebagai respons imun bawaan terhadap infeksi SARS-CoV-2.¹⁶

Pada proses inflamasi sel akan melepaskan sitokin pro-inflamasi, seperti *interleukin-1 beta* (IL-1 β), *interleukin-6* (IL-6), dan *tumor necrosis factor* (TNF) yang selanjutnya menginduksi sel hati untuk mensintesis *acute phase protein* (APP), seperti *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin (PCT), dan fibrinogen.^{17–20} Oleh karena itu, MIS-C memiliki fitur laboratorium yang khas, yakni meningkatnya kadar CRP, laju endap darah (LED), dan ferritin yang disebabkan kondisi hiperinflamasi.

Konsentrasi imunoglobulin dan APP, seperti protrombin, plasminogen, fibrinogen, CRP, antitripsin alfa-1, dan haptoglobin yang muncul dalam kondisi inflamasi akan meningkatkan nilai LED, sedangkan anemia akan menurunkan nilai LED.^{18,21} Pada kondisi inflamasi akibat infeksi, terjadi peningkatan jumlah protein dalam plasma darah sehingga eritrosit saling menempel dan mengendap lebih cepat.

Dalam keadaan normal, eritrosit memiliki muatan negatif (potensial zeta) pada permukaannya sehingga dapat mencegah eritrosit yang berdekatan untuk saling menempel. Banyak protein plasma pada keadaan inflamasi yang memiliki muatan positif dan dapat menetralkan muatan negatif pada permukaan eritrosit. Protein plasma akan berikatan dengan membran eritrosit di sekitar dan menurunkan potensial zeta sehingga terjadi pembentukan formasi *rouleaux* yang mempercepat proses sedimentasi eritrosit. Nilai normal LED adalah < 20 mm/jam dan akan mengalami peningkatan dalam 24 – 48 jam dari onset inflamasi, kemudian akan menurun secara perlahan mengikuti resolusi inflamasi.^{21,22}

Dibandingkan penanda inflamasi lainnya, pemeriksaan laju endap darah relatif mudah dan

mudah untuk dilakukan sehingga sering digunakan dalam praktik sehari-hari. Pemeriksaan LED berpotensi menjadi pilihan pengganti penanda inflamasi lainnya pada pasien MIS-C di layanan primer yang memiliki keterbatasan fasilitas jika dibandingkan dengan rumah sakit. Meskipun LED merupakan *biomarker* yang non-spesifik, LED dapat digunakan untuk mendeteksi inflamasi secara dini dan memantau perjalanan penyakit dari waktu ke waktu.²³⁻²⁵

Berdasarkan data di atas, pemeriksaan LED memiliki potensi sebagai penanda inflamasi pada pasien MIS-C sehingga dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis dan memprediksi luaran pasien MIS-C. Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam memprediksi luaran buruk, seperti kejadian syok dan mencegah mortalitas dan morbiditas pada pasien MIS-C di kemudian hari.

Metode

Jenis penelitian ini adalah analitik retrospektif untuk menganalisis hubungan LED dengan kejadian syok pada pasien MIS-C dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien terdiagnosis MIS-C yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Agustus 2021–Juli 2022. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien anak yang didiagnosis dengan MIS-C. Sampel penelitian ini adalah seluruh bagian dari populasi, menggunakan teknik *total sampling*, yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien yang didiagnosis MIS-C berdasarkan kriteria World Health Organization, berusia ≤ 18 tahun, tidak mengalami anemia, dan memiliki data rekam medis lengkap terkait variabel yang akan diteliti.

Penelitian ini menggunakan analisis univariat dan bivariat pada data, uji Mann-Whitney dilakukan untuk mengetahui hubungan LED dengan kejadian syok. Nilai $p < 0,05$ mengindikasikan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antar dua variabel. Penelitian ini telah lulus kaji etik dengan nomor surat: LB.02.02/5.7/538/2022 dan institusi yang mengeluarkan adalah *Health Research Ethics Committee* RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Hasil

Terdapat sebanyak 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik dan luaran subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1, kejadian MIS-C paling banyak terjadi pada laki-laki (56,3%), kelompok usia 1–5 tahun (37,5%), dan kelompok gizi kurang dan gizi buruk (40,6%). Sebanyak 43,8% pasien mengalami syok dan angka mortalitas dalam penelitian ini adalah 15,6%.

Tabel 1. Karakteristik dan Luaran Subjek Penelitian

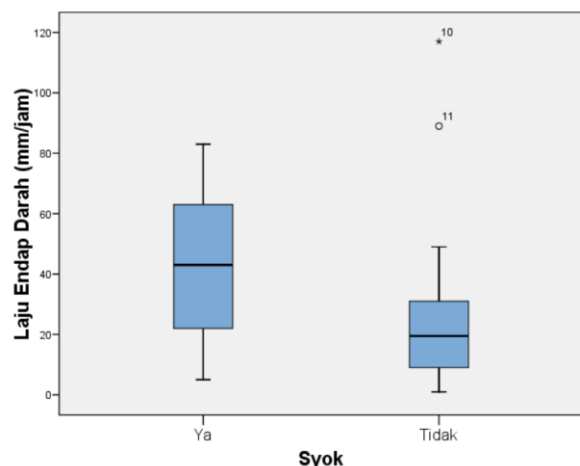
Karakteristik dan Luaran	f	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	18	56,3
Perempuan	14	43,8
Usia		
< 1 tahun	5	15,6
1–5 tahun	12	37,5
6–10 tahun	7	21,9
> 10 tahun	8	25
Status Gizi		
Gizi baik	12	37,5
Gizi kurang dan Gizi buruk	13	40,6
Gizi lebih dan Obesitas	7	21,9
Syok		
Ya	14	43,8
Tidak	18	56,3

Tabel 2 menunjukkan median LED pada pasien MIS-C meningkat dari batas normal, yakni 25,5 mm/jam dengan nilai minimum 1mm/jam dan maksimum 117 mm/jam.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Laju Endap Darah

Marker Inflamasi	Median (min-max)
LED (mm/jam)	25,5 (1-117)

Berdasarkan grafik *box plot* pada Gambar 1, nilai median LED pada pasien MIS-C yang mengalami syok (43 mm/jam) lebih tinggi jika dibandingkan dengan yang tidak (19,5 mm/jam).



Gambar 1. Grafik *Box Plot* Perbedaan Nilai LED Berdasarkan Kejadian Syok

Untuk menganalisis hubungan nilai LED dengan kejadian syok pada pasien MIS-C dilakukan uji Mann-Whitney karena data LED tidak terdistribusi normal. Hubungan LED dengan kejadian syok dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hubungan Nilai LED dengan Kejadian Syok pada pasien MIS-C

Variabel	LED	p-value
	Median (min-max)	
Syok		
Ya	43 (5-83)	0,055*
Tidak	19,5 (1-117)	

* Uji Mann-Whitney

Berdasarkan Tabel 3, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan secara statistik antara nilai LED pada kelompok MIS-C yang mengalami syok dengan yang tidak mengalami syok ($p=0,055$, $p>0,05$).

Pembahasan

Karakteristik dan Luaran Subjek Penelitian

Kejadian *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) lebih banyak terjadi pada laki-laki (56,5%) dibandingkan dengan perempuan (43,5%) dalam penelitian ini. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Feldstein dkk pada tahun 2021 di Amerika Serikat yang menunjukkan bahwa dari 539 pasien MIS-C, 312 (57,9%) pasien berjenis kelamin laki-laki dan 227 (42,1%) berjenis kelamin perempuan.²⁶ Penyebab perbedaan prevalensi antara laki-laki dan perempuan belum diketahui secara pasti, namun kemungkinan perbedaan tersebut disebabkan oleh banyak faktor. Perbedaan respon imun antara laki-laki dan perempuan dipengaruhi oleh hormon seks dan kromosom X. Ekspresi reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang memediasi fusi virus SARS-CoV-2 ke dalam sel juga ditemukan lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.²⁷

Penelitian ini mendapatkan kelompok usia yang paling banyak mengalami MIS-C adalah kelompok usia 1-5 tahun (37,5%). Hasil yang berbeda ditemukan dalam tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Lee *et al.* di Korea pada tahun 2022 yang menunjukkan bahwa prevalensi pasien MIS-C yang berusia 1-5 tahun adalah 11% dan pada pasien yang berusia > 10 tahun adalah 35,7%.²⁸ Dalam penelitian yang dilakukan di Turki oleh Alkan dkk. pada tahun 2021, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada masing-masing

kelompok usia ($p > 0,05$), MIS-C cenderung dapat terjadi pada seluruh kelompok usia anak, terutama yang berusia > 5 tahun.²⁹

Berbeda dengan penelitian Dufort dkk. di New York yang menunjukkan bahwa kelainan gizi terbanyak adalah obesitas (29%), dalam penelitian ini kelainan gizi terbanyak adalah gizi kurang (29%).³⁰ Perbedaan ini mungkin terjadi karena keadaan sosioekonomi yang berbeda-beda di setiap negara. Dibandingkan negara maju, negara berkembang menghadapi tantangan yang lebih berat dalam memastikan semua anak untuk mendapatkan asupan nutrisi yang adekuat.³¹

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 43,8% sampel mengalami syok. Hasil ini serupa dengan penelitian Whittaker *et al.* pada tahun 2020 yang menyatakan bahwa 50% pasien MIS-C mengalami syok. Banyak pasien MIS-C yang datang dengan kondisi sangat parah sehingga membutuhkan perawatan intensif di *pediatric intensive care unit* (PICU). Pada kasus yang parah, pasien MIS-C biasanya datang dengan keadaan hipotensi dan syok.¹¹ Mekanisme cedera jantung dan syok akibat SARS-CoV-2 belum diketahui secara pasti, namun terdapat teori yang menyatakan bahwa peradangan miokard terjadi karena pelepasan sitokin yang berlebihan. Pelepasan sitokin yang berlebihan ini diduga menjadi penyebab utama disfungsi multiorgan yang berdampak buruk, termasuk disfungsi miokard dan fungsi sistem organ vital lainnya.^{13,32} Pada kasus yang parah, peradangan yang berlebihan akan menyebabkan kegagalan sirkulasi yang mengakibatkan perfusi oksigen ke jaringan menjadi tidak adekuat. Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi luaran buruk pada pasien MIS-C, seperti akses yang terbatas ke layanan kesehatan, ketersediaan fasilitas PICU, konsultasi yang tertunda, keterlibatan kardiovaskular yang membutuhkan tatalaksana khusus pada pasien, dan keterlambatan diagnosis.³³

Profil Laju Endap Darah Pasien MIS-C

Dalam penelitian ini median LED ditemukan meningkat melebihi batas normal, yakni sebesar 25,5 mm/jam dengan nilai minimum 1 mm/jam dan maksimum 117 mm/jam. Sebuah *scoping review* yang dilakukan oleh Panigrahy dkk. mendapatkan hasil bahwa nilai median LED untuk semua penelitian berkisar dari sekitar *upper limit*

of normal (ULN) hingga lebih dari enam kali ULN dan *interquartile range* (IQR) terbesar dilaporkan sebesar 24–130 mm/jam dengan median 69 mm/jam. Tinjauan sistematis oleh Tang *et al.* mendapatkan bahwa sebagian besar *marker* inflamasi meningkat pada pasien MIS-C, seperti LED, CRP, prokalsitonin, ferritin, dan IL-6.³⁴

Saat virus masuk ke dalam sel *host*, proliferasi virus menyebabkan peradangan agresif.¹⁶ Selama proses inflamasi, makrofag, monosit, dan sel lainnya yang teraktivasi secara berlebihan akan memicu pelepasan sejumlah sitokin pro-inflamasi.³⁵ Sitokin tersebut mempengaruhi produksi APP, seperti CRP, PCT, dan fibrinogen oleh hepatosit sebagai respons terhadap kerusakan atau gangguan pada jaringan.³⁶ Meningkatnya protein plasma dan konsentrasi imunoglobulin dalam darah kemudian meningkatkan LED.²¹ Protein plasma yang memiliki muatan positif dapat menetralkan muatan negatif pada permukaan eritrosit sehingga akan menurunkan potensial zeta dan mempercepat pembentukan formasi *rouleaux* yang meningkatkan LED.²²

Hubungan LED dengan Kejadian Syok pada MIS-C

Penelitian ini mendapatkan median nilai median LED pada pasien MIS-C yang mengalami syok (43 mm/jam) lebih tinggi jika dibandingkan dengan yang tidak mengalami syok (19,5 mm/jam), namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hasil dalam penelitian ini sejalan dengan penelitian Drăgoescu *dkk.* pada tahun 2021 di Rumania yang mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai LED yang signifikan pada luaran pasien sepsis. Dalam penelitian tersebut tidak terdapat perbedaan rerata nilai LED yang bermakna antara pasien sepsis yang mengalami syok dengan yang tidak mengalami syok ($p > 0,05$).³⁷

Penelitian Kurt *dkk.* mengenai kontribusi LED dalam memprediksi luaran pasien COVID-19 menyimpulkan bahwa LED meningkat pada pasien COVID-19 dengan adanya pneumonia dan keadaan penyakit yang lebih parah, tetapi bukan merupakan indikator prognostik. Nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk pneumonia, kebutuhan perawatan intensif, dan mortalitas pada LED lebih rendah jika dibandingkan dengan CRP.³⁸ Laju

endap darah adalah *marker* inflamasi tidak langsung yang akan meningkat pada pasien dengan kondisi inflamasi, seperti infeksi, kanker, atau autoimun.^{22,24} Laju endap darah dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti faktor teknis di laboratorium, faktor sel darah merah, dan faktor plasma. Tingginya konsentrasi imunoglobulin dan protein fase akut dalam plasma pada kondisi inflamasi dapat meningkatkan nilai LED.²² Berbeda dengan CRP dan prokalsitonin yang meningkat lebih cepat saat terjadi peradangan, LED akan meningkat dalam 24–48 jam dari onset inflamasi dan mencapai puncaknya secara bertahap, kemudian turun kembali secara perlahan sesuai dengan resolusi inflamasi.²⁴ Peningkatan laju endap darah sangat dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dalam darah yang memiliki waktu paruh sekitar satu minggu. Peningkatan LED dapat bertahan lebih lama, meskipun rangsangan inflamasi telah berhenti. Oleh karena itu, pemeriksaan LED memiliki keunggulan sebagai *marker* inflamasi pada peradangan kronis jika dibandingkan dengan peradangan akut.³⁹

Simpulan

Median LED ditemukan meningkat melebihi batas normal pada pasien MIS-C, namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara nilai LED dengan kejadian syok pada pasien MIS-C yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Meskipun tidak bermakna secara signifikan, nilai LED memang terbukti meningkat pada pasien MIS-C, sehingga pemeriksaan LED dapat digunakan sebagai salah satu *marker* inflamasi dalam memprediksi syok pada pasien MIS-C. Sebaiknya pemeriksaan LED dikombinasikan bersama *biomarker* inflamasi lainnya yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi untuk memprediksi luaran buruk, seperti kejadian syok.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada seluruh pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO. 2022 [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Pusdatin Kementerian Kesehatan. Data positif

- berdasarkan provinsi, jenis kelamin, usia, gejala, dan komorbid [Internet]. Kementerian Kesehatan. 2022 [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
3. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2565–75.
 4. García-Salido A, Vicente JC de C, Hofheinz SB, Ramírez JB, María Slöcker Barrio I, Leózd Gordillo A, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020;24(666):1–13.
 5. Putri ND, Prawira Y, Tartila T, Jasin MR, Puspitasari HA, Puspaningtyas NW, et al. Clinical Features of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 in Indonesia. *J Trop Pediatr*. 2022;68(3):1–12.
 6. Center of Disease Control and Prevention. Reporting Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 2020;1. Available from: <https://www.cdc.gov/mis-c/pdfs/hcp/MIS-Children-Handout-FINAL.pdf>
 7. Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, Ulu K, Coşkuner T, Pelin Akbay Ö, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. *Postgrad Med [Internet]*. 2021;133(8):994–1000. Available from: <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1987732>
 8. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020;(January).
 10. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968–981.e7.
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. CDC. 2021 [cited 2022 Apr 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/>
 12. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol [Internet]*. 2020;20(8):453–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>
 13. Malviya A, Mishra A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement—A Scoping Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):48–59.
 14. Hosseini P, Fallahi MS, Erabi G, Pakdin M, Zarezadeh SM, Faridzadeh A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome and Autoimmune Diseases Following COVID-19: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Mol Biosci*. 2022;9(April):1–21.
 15. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204–18.
 16. Shankaralingappa A, Thirunavukkarasu AB. Pathogenesis of COVID-19 and multi-system inflammatory syndrome in children. *Int J Contemp Pediatr*. 2021;8(4):777.
 17. Graciano-Machuca O, Villegas-Rivera G, López-Pérez I, Macías-Barragán J, Sifuentes-Franco S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Role of Oxidative Stress. *Front Immunol*. 2021;12:1–10.
 18. Litaó MKS, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: How best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann*. 2014;43(10):417–20.
 19. Radhika Gulhar, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/?report=classic>
 20. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(1):118–27.
 21. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein in acute inflammation: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(1):14–29.
 22. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
 23. Fest J, Ruitter R, Mooijaart SP, Ikram MA, van Eijck CHJ, Stricker BH. Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic marker for mortality: a prospective population-based cohort study. *J Intern Med*. 2019;285(3):341–8.
 24. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(1):30–6.
 25. Abbag FI, Maree J, Qahtani A. Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Ann Saudi Med*. 2007;27:175–8.
 26. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(11):1074–87.
 27. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun [Internet]*. 2020;11(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>
 28. Lee KH, Li H, Lee MH, Park SJ, Kim JS, Han YJ, et al. Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(9):3342–50.
 29. Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yilmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. *Clin Rheumatol [Internet]*. 2021;40(10):4179–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05754-z>
 30. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347–58.

31. Octavia L, Rachmalina R. Child Malnutrition during the COVID-19 Pandemic in Indonesia. 2022;25(4):347–50.
32. Magadam A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(11).
33. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr* [Internet]. 2021;21(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02974-9>
34. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021;10(1):121–35.
35. Kovalchuk A, Wang B, Li D, Rodriguez-Juarez R, Ilnytskyi S, Kovalchuk I, et al. Fighting the Storm: Could Novel Anti-Tnf α And Anti-Il-6 C. Sativa Cultivars Tame Cytokine Storm in COVID-19? *Aging (Albany NY)*. 2021;13(2):1571–90.
36. Bishara N. The Use of Biomarkers for Detection of Early- and Late-Onset Neonatal Sepsis. In: *Hematology, Immunology and Infectious Disease: Neonatology Questions and Controversies*. Elsevier; 2012. p. 303–15.
37. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Florescu DN, Gheonea IA, et al. Presepsin as a potential prognostic marker for sepsis according to actual practice guidelines. *J Pers Med*. 2021;11(1):1–9.
38. Kurt C, Altunçekiç Yildirim A. Contribution of Erythrocyte Sedimentation Rate to Predict Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022;2022.
39. Prabhala S, Sivakoti S, Sahoo B. Utility of acute-phase reactants testing in clinical practice. *Indian J Community Fam Med*. 2021;7(1):12.