



Kepada Yth.
Direktur Jenderal Pelayanan Kesehatan
Kementerian Kesehatan RI
Jl. HR. Rasuna Said Blok X-5 Kav. 4 – 9 Kuningan
Jakarta 12950

Perihal : Revisi Protokol Tatalaksana COVID-19

Dengan Hormat,

Bersama ini kami sampaikan “REVISI PROTOKOL TATALAKSANA COVID-19” yang disusun oleh 5 Organisasi Profesi: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) (terlampir). Mohon diterima dengan baik.

Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Jakarta, 14 Juli 2021

Ketua Umum
Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

DR. Dr. Agus Dwi Susanto, SpP(K), FISR, FAPSR

Ketua Umum
Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit
Dalam Indonesia (PAPDI)

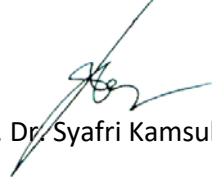
DR. Dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV,
FINASIM, FACP

Ketua Umum
Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular
Indonesia (PERKI)



DR. Dr. Isman Firdaus, SpJP(K), FIHA, FAPSIC,
FACC, FESC, FSCAI

Ketua Umum
Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi
Intensif Indonesia (PERDATIN)



Prof. DR. Dr. Syafri Kamsul Arif, SpAn, KIC, KAKV

Ketua Umum
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)



Prof. DR. Dr. Aman Bhakti Pulungan, SpA(K), FAAP

PROTOKOL TATALAKSANA COVID-19

A. TATALAKSANA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19

1. PEMERIKSAAN PCR SWAB

- Pengambilan swab di hari ke-1 dan 2 untuk penegakan diagnosis. Bila pemeriksaan di hari pertama sudah positif, tidak perlu lagi pemeriksaan di hari kedua, Apabila pemeriksaan di hari pertama negatif, maka diperlukan pemeriksaan di hari berikutnya (hari kedua).
- Pada pasien yang dirawat inap, pemeriksaan PCR dilakukan sebanyak tiga kali selama perawatan.
- Untuk kasus tanpa gejala, ringan, dan sedang tidak perlu dilakukan pemeriksaan PCR untuk follow-up. Pemeriksaan follow-up hanya dilakukan pada pasien yang berat dan kritis.
- Untuk PCR follow-up pada kasus berat dan kritis, dapat dilakukan setelah sepuluh hari dari pengambilan swab yang positif.
- Bila diperlukan, pemeriksaan PCR tambahan dapat dilakukan dengan disesuaikan kondisi kasus sesuai pertimbangan DPJP dan kapasitas di fasilitas kesehatan masing-masing.
- Untuk kasus berat dan kritis, bila setelah klinis membaik, bebas demam selama tiga hari namun pada follow-up PCR menunjukkan hasil yang positif, kemungkinan terjadi kondisi positif persisten yang disebabkan oleh terdeteksinya fragmen atau partikel virus yang sudah tidak aktif. Pertimbangkan nilai *Cycle Threshold (CT) value* untuk menilai infeksius atau tidaknya dengan berdiskusi antara DPJP dan laboratorium pemeriksa PCR karena nilai *cutt off* berbeda-beda sesuai dengan reagen dan alat yang digunakan.

Tabel 1. Jadwal Pengambilan Swab Untuk Pemeriksaan RT-PCR

Hari ke-										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11/12*
X	X									x

Keterangan : * diperiksa hanya untuk berat dan kritis

2. TANPA GEJALA

a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi mandiri di rumah selama 10 hari sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi, baik isolasi mandiri di rumah maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah.
- Pasien dipantau melalui telepon oleh petugas Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP)
- Kontrol di FKTP terdekat setelah 10 hari karantina untuk pemantauan klinis

b. Non-farmakologis

Berikan edukasi terkait tindakan yang perlu dikerjakan (leaflet untuk dibawa ke rumah):

- Pasien :
 - Selalu menggunakan masker jika keluar kamar dan saat berinteraksi dengan anggota keluarga
 - Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau *hand sanitizer* sesering mungkin.
 - Jaga jarak dengan keluarga (*physical distancing*)
 - Upayakan kamar tidur sendiri / terpisah
 - Menerapkan etika batuk (Diajarkan oleh tenaga medis)
 - Alat makan-minum segera dicuci dengan air/sabun
 - Berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya (sebelum jam 9 pagi dan setelah jam 3 sore).
 - Pakaian yg telah dipakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik / wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci dan segera dimasukkan mesin cuci
 - Ukur dan catat suhu tubuh 2 kali sehari (pagi dan malam hari)
 - Segera beri informasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$
- Lingkungan/kamar:
 - Perhatikan ventilasi, cahaya dan udara
 - Membuka jendela kamar secara berkala
 - Bila memungkinkan menggunakan APD saat membersihkan kamar (setidaknya masker, dan bila memungkinkan sarung tangan dan *goggle*).
 - Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau *hand sanitizer* sesering mungkin.
 - Bersihkan kamar setiap hari, bisa dengan air sabun atau bahan desinfektan lainnya

- Keluarga:
 - Bagi anggota keluarga yang berkontak erat dengan pasien sebaiknya memeriksakan diri ke FKTP/Rumah Sakit.
 - Anggota keluarga senantiasa pakai masker
 - Jaga jarak minimal 1 meter dari pasien
 - Senantiasa mencuci tangan
 - Jangan sentuh daerah wajah kalau tidak yakin tangan bersih
 - Ingat senantiasa membuka jendela rumah agar sirkulasi udara tertukar
 - Bersihkan sesering mungkin daerah yg mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu dll

c. **Farmakologi**

- Bila terdapat penyakit penyerta / komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat *ACE-inhibitor* dan *Angiotensin Receptor Blocker* perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung
- Vitamin C, dengan pilihan ;
 - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
 - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
 - Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari),
 - Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E, Zink
- Vitamin D
 - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
 - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.
- Obat-obatan yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.

3. DERAJAT RINGAN

a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi mandiri di rumah/ fasilitas karantina selama maksimal 10 hari sejak muncul gejala ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Jika gejala lebih dari 10 hari, maka isolasi dilanjutkan hingga gejala hilang ditambah dengan 3 hari bebas gejala. Isolasi dapat dilakukan mandiri di rumah maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah.
- Petugas FKTP diharapkan proaktif melakukan pemantauan kondisi pasien.
- Setelah melewati masa isolasi pasien akan kontrol ke FKTP terdekat.

b. Non Farmakologis

Edukasi terkait tindakan yang harus dilakukan (*sama dengan edukasi tanpa gejala*).

c. Farmakologis

- Vitamin C dengan pilihan:
 - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
 - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
 - Multivitamin yang mengandung vitamin c 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari),
 - Dianjurkan vitamin yang komposisi mengandung vitamin C, B, E, zink
- Vitamin D
 - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
 - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Antivirus :
 - Favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
- Pengobatan simptomatis seperti parasetamol bila demam.
- Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

4. DERAJAT SEDANG

a. Isolasi dan Pemantauan

- Rujuk ke Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19
- Isolasi di Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19
- Pengambilan swab untuk PCR dilakukan sesuai Tabel 1.

b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi/terapi cairan, oksigen
- Pemantauan laboratorium Darah Perifer Lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati dan foto toraks secara berkala.

c. Farmakologis

- Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan
- Vitamin D
 - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
 - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Diberikan terapi farmakologis berikut:
 - Salah satu antivirus berikut :
 - Favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
 - Atau**
 - Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)
- Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP (Lihat penjelasan pada derajat berat/kritis).
- Pengobatan simptomatis (Parasetamol dan lain-lain).
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

5. DERAJAT BERAT ATAU KRITIS

a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi di ruang isolasi Rumah Sakit Rujukan atau rawat secara kohorting
- Pengambilan swab untuk PCR dilakukan sesuai Tabel 1.

b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi (terapi cairan), dan oksigen
- Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap beriku dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, Hemostasis, LDH, D-dimer.
- Pemeriksaan foto toraks serial bila perburukan
- Monitor tanda-tanda sebagai berikut;
 - Takipnea, frekuensi napas ≥ 30 x/min,
 - Saturasi Oksigen dengan *pulse oximetry* $\leq 93\%$ (di jari),
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg,
 - Peningkatan sebanyak $>50\%$ di keterlibatan area paru-paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam,
 - Limfopenia progresif,
 - Peningkatan CRP progresif,
 - Asidosis laktat progresif.
- Monitor keadaan kritis
 - Gagal napas yg membutuhkan ventilasi mekanik, syok atau gagal multiorgan yang memerlukan perawatan ICU.
 - Bila terjadi gagal napas disertai ARDS pertimbangkan penggunaan ventilator mekanik (alur gambar 1)
 - 3 langkah yang penting dalam pencegahan perburukan penyakit, yaitu sebagai berikut
 - o Bila alat tersedia dan memenuhi syarat klinis, gunakan *high flow nasal cannula* (HFNC) atau *non-invasive mechanical ventilation* (NIV) pada pasien dengan ARDS atau efusi paru luas. HFNC lebih disarankan dibandingkan NIV. (alur gambar 1)
 - o Pembatasan resusitasi cairan, terutama pada pasien dengan edema paru.
 - o Posisikan pasien sadar dalam posisi tengkurap (*awake prone position*).

- **Terapi oksigen:**

- Inisiasi terapi oksigen jika ditemukan $SpO_2 < 93\%$ dengan udara bebas dengan mulai dari nasal kanul sampai NRM 15 L/menit, lalu titrasi sesuai target SpO_2 92 – 96%.
- Tingkatkan terapi oksigen dengan menggunakan alat HFNC (*High Flow Nasal Cannula*) jika tidak terjadi perbaikan klinis dalam 1 jam atau terjadi perburukan klinis.
- Inisiasi terapi oksigen dengan alat HFNC; *flow* 30 L/menit, FiO_2 40% sesuai dengan kenyamanan pasien dan dapat mempertahankan target SpO_2 92 -96%
 - o Tenaga kesehatan harus menggunakan *respirator* (PAPR, N95).
 - o Titrasi *flow* secara bertahap 5 – 10 L/menit, diikuti peningkatan fraksi oksigen, jika
 - Frekuensi nafas masih tinggi ($\geq 35x$ /menit)
 - Target SpO_2 belum tercapai (92 – 96%)
 - *Work of breathing* yang masih meningkat (dyspnea, otot bantu nafas aktif)
 - o Kombinasi *Awake Prone Position* + HFNC selama 2 jam 2 kali sehari dapat memperbaiki oksigenasi dan mengurangi kebutuhan akan intubasi pada ARDS ringan hingga sedang.
 - o Evaluasi pemberian HFNC setiap 1 - 2 jam dengan menggunakan indeks ROX.
 - o Jika pasien mengalami perbaikan dan mencapai kriteria ventilasi aman (indeks ROX ≥ 4.88) pada jam ke-2, 6, dan 12 menandakan bahwa pasien tidak membutuhkan ventilasi invasif, sementara ROX < 3.85 menandakan risiko tinggi untuk kebutuhan intubasi.
 - o Jika pada evaluasi (1–2 jam pertama), parameter keberhasilan terapi oksigen dengan HFNC tidak tercapai atau terjadi perburukan klinis pada pasien, pertimbangkan untuk menggunakan metode ventilasi invasif atau trial NIV.
 - o *De-eskalasi* bertahap pada penyapihan dengan perangkat HFNC, dimulai dengan menurunkan FiO_2 5-10%/1-2 jam hingga mencapai fraksi 30%, selanjutnya *flow* secara bertahap 5-10 L/1-2 jam) hingga mencapai 25 L.
 - o Pertimbangkan untuk menggunakan terapi oksigen konvensional ketika *flow* 25 L/menit dan $FiO_2 \leq 40\%$.
 - o Perlu dipertimbangkan bahwa penggunaan alat HFNC membutuhkan ketersediaan suplai oksigen yang sangat tinggi.

$$\text{Indeks ROX} = (SpO_2 / FiO_2) / \text{laju napas}$$

- **NIV (Noninvasif Ventilation)**

- Tenaga kesehatan harus menggunakan *respirator* (PAPR, N95).
- Trial NIV selama 1-2 jam sebagai bagian dari transisi terapi oksigen
- Inisiasi terapi oksigen dengan menggunakan NIV: mode BiPAP atau NIV + PSV, tekanan inspirasi 12-14 cmH₂O, *PEEP* 6-12 cmH₂O. FiO₂ 40-60%.
- Titrasi tekanan inspirasi untuk mencapai target volume tidal 6-8 ml/Kg; jika pada inisiasi penggunaan NIV, dibutuhkan total tekanan inspirasi ≥ 20 cmH₂O untuk mencapai tidal volume yg ditargetkan, pertimbangkan untuk segera melakukan metode ventilasi invasif. (tambahkan penilaian alternatif parameter)
- Titrasi PEEP dan FiO₂ untuk mempertahankan target SpO₂ 92-96%.
- Evaluasi penggunaan NIV dalam 1-2 jam dengan target parameter;
 - Subjektif: keluhan dyspnea mengalami perbaikan, pasien tidak gelisah
 - Fisiologis: laju pernafasan <30x/menit. *Work of breathing* menurun, stabilitas hemodinamik
 - Objektif: SpO₂ 92-96%, pH >7,25, PaCO₂; 30 – 55mmHg, PaO₂ >60 mmHg, rasio PF ≥ 200 , TV 6-8 ml/kgBB.
- Pada kasus ARDS berat, gagal organ ganda dan syok disarankan untuk segera melakukan ventilasi invasif.
- Jika pada evaluasi (1–2 jam pertama), parameter keberhasilan dengan NIV tidak tercapai atau terjadi perburukan klinis pada pasien, lakukan metode ventilasi invasif.
- Kombinasi *Awake Prone Position* + NIV 2 jam 2 kali sehari dapat memperbaiki oksigenasi dan mengurangi kebutuhan akan intubasi pada ARDS ringan hingga sedang.

NIV dan HFNC memiliki risiko terbentuknya aerosol, sehingga jika hendak diaplikasikan, sebaiknya di ruangan yang bertekanan negatif (atau di ruangan dengan tekanan normal, namun pasien terisolasi dari pasien yang lain) dengan standar APD yang lengkap.

Bila pasien masih belum mengalami perbaikan klinis maupun oksigenasi setelah dilakukan terapi oksigen ataupun ventilasi mekanik non invasif, maka harus dilakukan penilaian lebih lanjut.

- **Ventilasi Mekanik invasif (Ventilator)**

- Tenaga kesehatan harus menggunakan *respirator* (PAPR, N95).
- Menetapkan target volume tidal yang rendah (4-8 ml/kgBB), *plateau pressure* <30 cmH₂O dan *driving pressure* <15 cmH₂O. RR: 18 – 25 x/menit,

- Pada ARDS sedang – berat diterapkan protokol *Higher PEEP*, dengan pemantauan terjadinya barotrauma pada penggunaan PEEP >10 cmH₂O.
 - Pada ARDS sedang – berat yang mengalami hipoksemia refrakter (meski parameter ventilasi optimal), dilakukan ventilasi pada posisi *prone* selama 12-16 jam per hari
 - Pada ARDS sedang – berat yang mengalami kondisi; dis-sinkroni antar pasien dan ventilator yang persisten, *plateau pressure* yang tinggi secara persisten dan ventilasi pada posisi *prone* yang membutuhkan sedasi yang dalam, pemberian pelunpoh otot secara kontinyu selama 48 jam dapat dipertimbangkan.
 - Penerapan strategi terapi cairan konservatif pada kondisi ARDS
 - Penggunaan mode *Airway Pressure Release Ventilation* dapat dipertimbangkan pada pemakaian ventilator. Khusus penggunaan mode APRV ini harus di bawah pengawasan intensivis atau dokter spesialis anestesi.
- **ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation)**
 Pasien COVID-19 dapat menerima terapi ECMO di RS tipe A yang memiliki layanan dan sumber daya sendiri untuk melakukan ECMO. Pasien COVID-19 kritis dapat menerima terapi ECMO bila memenuhi indikasi ECMO setelah pasien tersebut menerima terapi posisi *prone* (kecuali dikontraindikasikan) dan terapi ventilator ARDS yang maksimal menurut klinisi.

Indikasi ECMO :

1. PaO₂/FiO₂ <80mmHg selama >6 jam
2. PaO₂/FiO₂ <50mmHg selama >3 jam
3. pH <7,25 + PaCO₂ >60mmHg selama >6 jam

Kontraindikasi relatif :

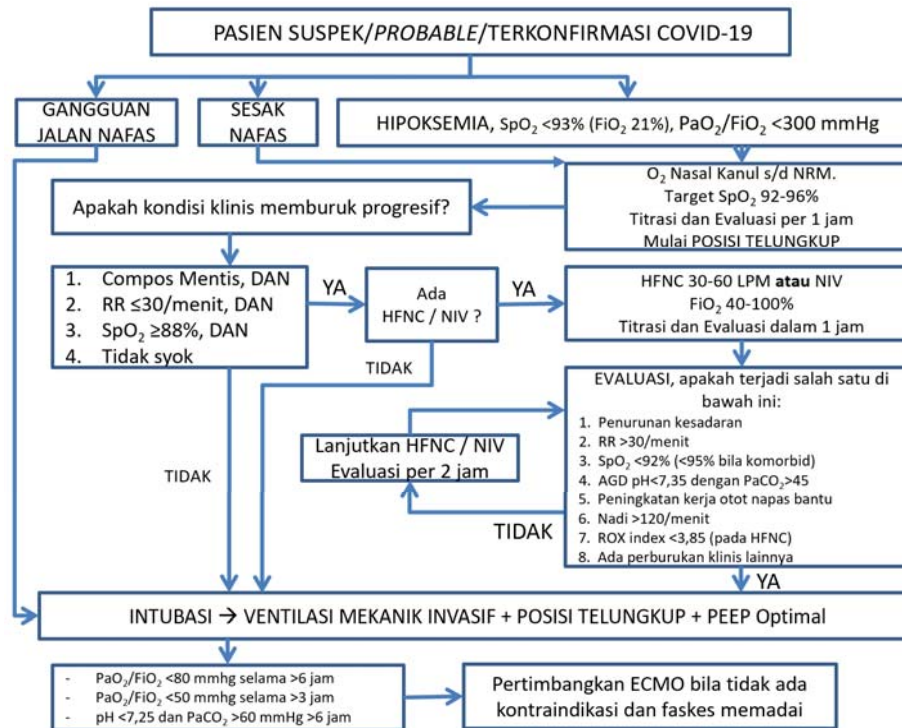
1. Usia ≥ 65 tahun
2. Obesitas BMI ≥ 40
3. Status imunokompromis
4. Tidak ada ijin informed consent yang sah.
5. Penyakit gagal jantung sistolik kronik
6. Terdapat penyebab yang berpotensi reversibel (edema paru, sumbatan mucus bronkus, *abdominal compartment syndrome*)

Kontraindikasi absolut :

1. Clinical Frailty Scale Kategori ≥ 3
2. Ventilasi mekanik > 10 hari
3. Adanya penyakit komorbid yang bermakna :
 - a. Gagal ginjal kronik stage III
 - b. Sirosis hepatis
 - c. Demensia
 - d. Penyakit neurologis kronis yang tidak memungkinkan rehabilitasi.
 - e. Keganasan metastase
 - f. Penyakit paru tahap akhir
 - g. Diabetes tidak terkontrol dengan disfungsi organ kronik
 - h. Penyakit vaskular perifer berat
4. Gagal organ multipel berat
5. Injuri neurologik akut berat.
6. Perdarahan tidak terkontrol.
7. Kontraindikasi pemakaian antikoagulan.
8. Dalam proses Resusitasi Jantung Paru.

Komplikasi berat sering terjadi pada terapi ECMO seperti perdarahan, stroke, pneumonia, infeksi septikemi, gangguan metabolik hingga mati otak.

Alur penentuan alat bantu napas mekanik sebagai berikut :



Gambar 1. Alur Penentuan Alat Bantu Napas Mekanik

c. **Farmakologis**

- Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan
- Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena
- Vitamin D

- Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
- Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah harus dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan.
- Antivirus :
 - Favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
 - Atau**
 - Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)
- Deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti metilprednisolon 32 mg, atau hidrokortison 160 mg pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator.
- **Anti interleukin-6 (IL-6)**
 Tocilizumab atau sarilumab merupakan obat kelompok anti IL-6. Sarilumab belum tersedia di Indonesia, sehingga yang dipakai adalah Tocilizumab. Tocilizumab diberikan dengan dosis 8 mg/kgBB *single dose* atau dapat diberikan 1 kali lagi dosis tambahan apabila gejala memburuk atau tidak ada perbaikan dengan dosis yang sama. Jarak pemberian dosis pertama dan kedua minimal 12 jam. Maksimal pemberian 800 mg per dosis.
 Tocilizumab dapat diberikan di awal pasien memasuki keadaan Covid-19 berat, yang umumnya terjadi setelah sakit ≥ 1 minggu, dan jumlah virus mencapai puncaknya, atau dengan kata lain jumlah virus berpotensi tidak akan bertambah lagi. Penanda peradangan COVID-19 mulai berat tetapi belum kritis dapat dilihat dari skor SOFA masih kurang dari 3, sementara terdapat skor CURB-65 > 2 , atau saturasi oksigen $< 93\%$ namun dapat dikoreksi dengan oksigen fraksi $< 50\%$ (setara dengan O₂ tak lebih dari 6 L/m dengan nasal kanul atau simple mask), atau laju pernapasan > 30 per menit, atau foto toraks terdapat infiltrat multilobus bilateral, dengan salah satu penanda biologis di bawah ini:
 - D-dimer $\geq 0,7$ $\mu\text{g/L}$
 - IL-6 ≥ 40 pg/mL
 - Limfosit $< 800 \times 10^9/\text{L}$
 - Ferritin ≥ 700 $\mu\text{g/L}$
 - Fibrinogen > 700 mg/dL

- CRP > 75 mg/L
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada
- Apabila terjadi syok, lakukan tatalaksana syok sesuai pedoman tatalaksana syok yang sudah ada.
 - Inisiasi resusitasi cairan dan pemberian vasopressor untuk mengatasi hipotensi dalam 1 jam pertama.
 - Resusitasi cairan dengan bolus cepat kristaloid 250 – 500 mL (15 – 30 menit) sambil menilai respon klinis. - Respon klinis dan perbaikan target perfusi (MAP >65 mmHg, produksi urine >0,5 ml/kg/jam, perbaikan capillary refill time, laju nadi, kesadaran dan kadar laktat).
 - Penilaian tanda overload cairan setiap melakukan bolus cairan
 - Hindari penggunaan kristaloid hipotonik, gelatin dan starches untuk resusitasi inisiasi
 - Pertimbangkan untuk menggunakan indeks dinamis terkait volume responsiveness dalam memandu resusitasi cairan (passive leg rising, fluid challenges dengan pengukuran stroke volume secara serial atau variasi tekanan sistolik, pulse pressure, ukuran vena cava inferior, atau stroke volume dalam hubungannya dengan perubahan tekanan intratorakal pada penggunaan ventilasi mekanik)
 - Penggunaan vasopressor bersamaan atau setelah resusitasi cairan, untuk mencapai target MAP >65 mmHg dan perbaikan perfusi - Norepinefrin sebagai first-line vasopressor
 - Pada hipotensi refrakter tambahkan vasopressin (0,01-0,03 iu/menit) atau epinephrine.
 - Penambahan vasopressin (0,01-0,03 iu/menit) dapat mengurangi dosis norepinehrine
 - Pada pasien COVID-19 dengan disfungsi jantung dan hipotensi persisten, tambahkan dobutamin.
 - Jika memungkinkan gunakan monitor parameter dinamis hemodinamik. Baik invasif, seperti PiCCO2, EV1000, Mostcare, maupun non-invasif, seperti ekokardiografi, iCON, dan NICO2.
- Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi
- Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP (Keterangan lengkap terkait trombosis dan gangguan koagulasi seperti dibawah ini)

Trombosis dan Gangguan Koagulasi

Berdasarkan berbagai data yang ada, ISTH merekomendasikan pemeriksaan D-dimer, masa prothrombin (prothrombin time/PT) dan hitung trombosit pada semua pasien dengan infeksi COVID-19. Interpretasi kadar D-dimer harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien usia lanjut dan jika terdapat penyakit penyerta/komorbid (seperti gangguan hati, pasien dengan penyakit kardiovaskular) yang dapat meningkatkan kadar D-dimer meski tanpa disertai

infeksi. Pada pasien COVID-19 berat dengan risiko perburukan koagulopati dan menjadi DIC, pemeriksaan laboratorium hemostasis dapat ditambahkan fibrinogen untuk menilai perburukan atau diagnosis awal terjadinya DIC. Kriteria DIC yang digunakan adalah kriteria ISTH yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kriteria DIC berdasarkan The International Society of Thrombosis Haemostasis (ISTH).

Kategori	Skor	Nilai
Jumlah trombosit (/mm ³)	2	<50.000
	1	≥ 50.000, <100.000
D-dimer/FDP	3	Meningkat tinggi
	2	Meningkat sedang
Pemanjangan PT	2	≥ 6 detik
	1	≥3 detik, <6 detik
Fibrinogen (g/mL)	1	<100
Total skor	≥ 5	Overt DIC
	< 5	Non-overt DIC

Tatalaksana

1. Tromboprofilaksis

Pada setiap pasien yang dirawat dengan COVID-19, dilakukan penilaian apakah memerlukan tromboprofilaksis dan tidak terdapat kontra indikasi pemberian antikoagulan. Pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien COVID 19 derajat ringan harus didasarkan pada penilaian dokter yang merawat dengan menimbang faktor-faktor risiko trombotik pada pasien tersebut.

Pada setiap pasien COVID-19 sedang hingga berat yang dirawat di rumah sakit direkomendasikan untuk diberikan antikoagulan profilaksis, jika tidak terdapat kontraindikasi antikoagulan (misalnya perdarahan aktif atau trombositopenia berat). Penilaian risiko perdarahan juga dapat menggunakan skor IMPROVE (Tabel 3). Sebelum memberikan antikoagulan harus dievaluasi kelainan sistem/organ dan komorbiditas untuk menilai risiko terjadinya perdarahan maupun jenisnya.

Jika tidak terdapat kontraindikasi (absolut/relatif) pada pasien (perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau *heparin-induced thrombocytopenia*, riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit >25.000/mm³, gangguan hati berat), pemberian antikoagulan profilaksis berupa heparin berat molekul rendah (*low molecular-weight heparin/LMWH*) dosis standar 1 x 0,4 cc subkutan atau *unfractionated heparin* (UFH) 5.000 unit 2x sehari secara subkutan dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 sedang/berat yang dirawat di rumah sakit. Dosis profilaksis

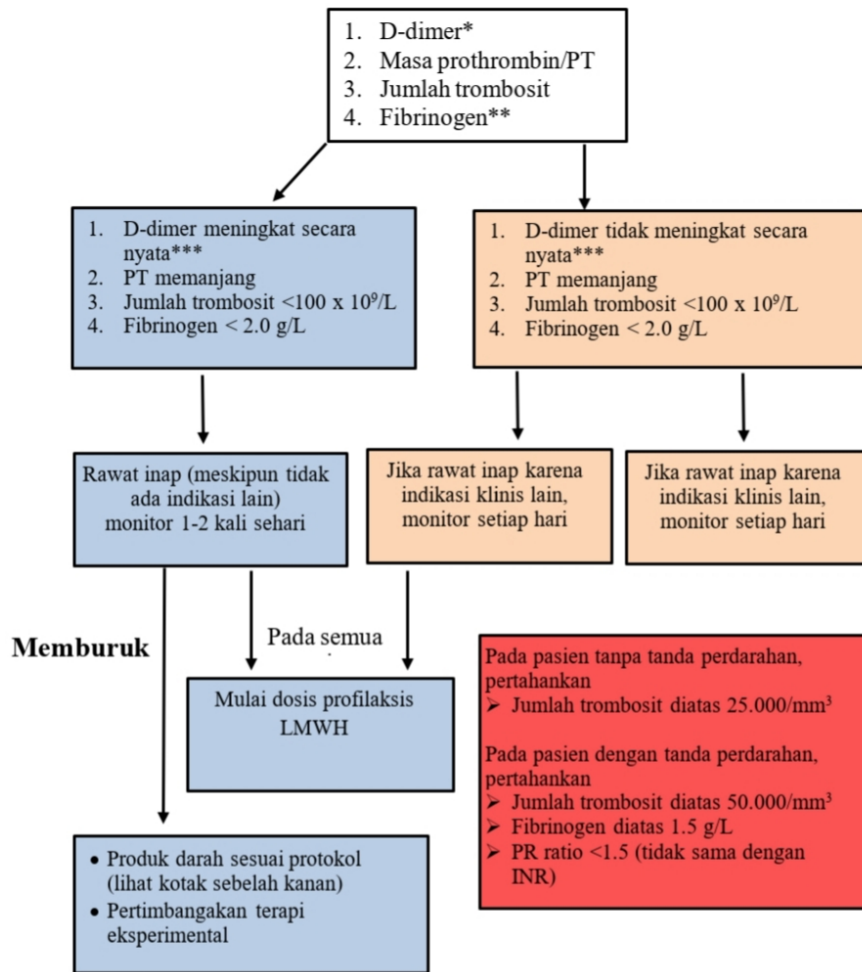
intermediate (enoxaparin 2 x 0,4 cc, low-intensity heparin infusion) dapat dipertimbangkan pada pasien kritis (*critically-ill*).

Profilaksis dengan fondaparinux dosis standar juga dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 yang dirawat, tapi pada kondisi pasien COVID-19 yang kritis tidak menjadi pilihan utama karena pada kondisi pasien yang tidak stabil sering didapatkan gangguan ginjal.

Tabel 3. Risiko Perdarahan *IMPROVE*

Faktor Risiko	Poin
Insufisiensi ginjal moderat (klirens kreatin 30-50 mL/mnt)	1
Pria	1
Usia 40-84 tahun	1.5
Kanker aktif	2
Penyakit reumatik	2
Pemakaian kateter vena sentral	2
Admisi di ICU/CCU	2.5
Insufisiensi renal berat (klirens kreatin < 30 mL/menit)	2.5
Insufisiensi liver (INR>1,5)	2.5
Usia \geq 85 tahun	3.5
Trombositopenia < 50.000/UI	4
Riwayat perdarahan dalam 3 bulan terakhir	4
Ulkus gastro-intestinal aktif	4

Skor total : 30,5; interpretasi : < 7 risiko terjadinya perdarahan rendah, \geq 7 peningkatan risiko terjadinya perdarahan. LFG, laju filtrasi glomerulus; ICU, intensive care Unit; CCU, Coronary Care Unit



Gambar 2. Algoritma tatalaksana koagulasi pada COVID 19 berdasarkan marker laboratorium sederhana.

*Daftar marker diletakkan sesuai menurun berdasarkan tingkat kepentingan. **Pemantauan kadar fibrinogen dapat membantu setelah pasien rawat inap. *** Meskipun *cut-off* spesifik tidak dapat didefinisikan, peningkatan nilai D-dimer tiga hingga empat kali lipat dapat dianggap signifikan.

2. Antikoagulan Profilaksis Pada Pasien COVID-19

Kondisi Kritis Peningkatan dosis profilaksis antikoagulan direkomendasikan pada pasien COVID-19 yang dirawat ICU atau post-ICU. Pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 kondisi kritis mengikuti kriteria berikut:

a. Kriteria inklusi

- Pasien terkonfirmasi COVID-19 atau pasien suspek atau probable yang membutuhkan perawatan ICU dan/atau setelah dipindahkan dari perawatan ICU
- Trombosit lebih 25.000

b. Kriteria eksklusi

- Jumlah trombosit kurang dari 25.000 atau memiliki manifestasi perdarahan
- Pasien bedah saraf (neurosurgery) atau memiliki perdarahan aktif

Tabel 4. Penggunaan antikoagulan pada pasien kritis

Dosis penyesuaian	CrCl \geq 30 mL/menit	CrCl $<$ 30mL/ menit
Standar	Enoxaparin 40 mg dua kali sehari subkutan, atau UFH 7.500 units tiga kali sehari subkutan	UFH 7.500 units tiga kali sehari subkutan
Obes (\geq 120kg or BMI \geq 35)	Enoxaparin 0,5 mg/kg dua kali sehari subkutan (dosis maksimal 100 mg dua kali sehari), atau UFH 10.000 units tiga kali sehari	UFH 10.000 units tiga kali sehari subkutan
Berat badan kurang dari 60 kg	Enoxaparin 30 mg dua kali sehari subkutan, atau UFH 7.500 units tiga kali sehari subkutan	UFH 7.500 units tiga kali sehari subkutan

TERAPI ATAU TINDAKAN TAMBAHAN LAIN

a. Oseltamivir

Oseltamivir adalah obat antiviral yang digunakan untuk pengobatan dan pencegahan infeksi influenza tipe A dan B. Obat ini bekerja dengan menghambat neuroamidase yang dibutuhkan oleh virus influenza untuk merilis virus-virus baru di akhir proses replikasi. Oseltamivir diberikan secara empiris pada masa awal pandemi COVID-19 karena sulitnya membedakan gejala pasien COVID-19 dan pasien yang terinfeksi virus influenza.

Saat ini, oseltamivir dapat ditambahkan pada kondisi dimana pasien dengan COVID-19 dan diduga terinfeksi virus influenza dengan dosis 2 x 75 mg.

b. Antibiotik

Potensi penggunaan antibiotik yang berlebih pada era pandemik Covid-19 ini menjadi ancaman global terhadap meningkatnya kejadian bakteri multiresisten. Guna menyikapi fakta dan data yang ada, WHO menganjurkan pemberian antibiotik pada kasus covid-19 yang berat dan tidak menganjurkan pemberian antibiotik rutin pada kasus covid-19 yang ringan. Selanjutnya berbagai upaya untuk tetap menjaga prinsip-prinsip Penatagunaan Antimikroba (*Antimicrobial Stewardship*) harus terus dilakukan :

- a. Upaya pengambilan bahan kultur sebelum pemberian antibiotik. Sampel disesuaikan dengan fokus infeksi dan kondisi pasien
- b. Upaya re-evaluasi kondisi klinis pasien secara ketat harus selalu dikerjakan, baik melalui evaluasi keluhan maupun evaluasi parameter penunjang, seperti parameter leukosit, hitung jenis, CRP, procalcitonin, pencitraan, hasil kultur, dan sebagainya.
- c. Segera melakukan de-eskalasi atau stop antibiotik bila klinis dan hasil pemeriksaan penunjang sudah membaik.
- d. Pilihan dan durasi terapi antibiotik empirik, mengikuti panduan terapi pneumonia komunitas.
- e. Bagi pasien yang dirawat di ruang intensif dan menggunakan bantuan ventilasi mekanik, *bundle* pencegahan VAP (*Ventilator Associated Pneumonia*) / HAP (*Hospital Acquired Pneumonia*) serta prinsip-prinsip pencegahan infeksi nosokomial harus terus diperhatikan.
- f. Apabila pasien terindikasi mengalami infeksi VAP/HAP, pilihan antibiotik empirik untuk VAP/HAP mengikuti pola mikrobiologis dan pola resistensi lokal di masing-masing Rumah Sakit.
- g. Apabila pasien mengalami penyulit infeksi lain seperti infeksi kulit dan jaringan lunak komplikata, infeksi intra abdominal komplikata dan sebagainya, upaya untuk melakukan kontrol sumber infeksi dan tatalaksana yang memadai

sesuai dengan panduan harus terus diupayakan dan diharapkan kecurigaan terhadap adanya infeksi covid-19 tidak menimbulkan hambatan/keterlambatan yang berlarut-larut.

- h. Rekomendasi nasional untuk tetap melakukan evaluasi terhadap penggunaan antibiotik yang rasional di era pandemi covid-19, harus terus dipromosikan dan diupayakan sebagai bagian dari tatalaksana terbaik bagi pasien.

c. Antibodi monoklonal

Antibodi monoklonal adalah protein yang dibuat di laboratorium dan memiliki kemampuan untuk meniru kerja sistem imun dalam melawan antigen berbahaya seperti virus. Penggunaan antibodi monoklonal umumnya ada COVID-19 derajat ringan sampai sedang. Beberapa antibodi monoklonal tersebut adalah :

- (1) Bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1.400 mg
- (2) Casirivimab 1.200 mg + imdevimab 1.200 mg.

Di Amerika Serikat, *Food and Drug Administration* sudah memberikan izin penggunaan darurat (*Emergency Use Authorisation/EUA*) terhadap 2 kombinasi antibodi monoklonal di atas pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang. Kombinasi bamlanivimab + etesevimab akan segera dilakukan uji klinis di Indonesia.

- (3) Sotrovimab

Sotrovimab sudah mendapat ijin penggunaan darurat dari *Food and Drug Administration* Amerika Serikat (*Emergency Use Authorization/EUA*) untuk tatalaksana COVID-19 derajat ringan dan sedang pada dewasa dan anak usia > 12 tahun dengan berat badan minimal 40 kg. Sotrovimab tidak direkomendasikan untuk COVID-19 yang dirawat inap ATAU COVID-19 yang membutuhkan terapi oksigen. Dosis Sotrovimab adalah 500 mg dosis tunggal diberikan secara intravena. Saat ini Sotrovimab belum tersedia di Indonesia.

- (4) Vilobelimab

Di Indonesia, uji klinis antibodi monoklonal vilobelimab sedang dilakukan di 10 rumah sakit di Indonesia.

- (5) Regdanvimab

Regdanvimab merupakan antibodi monoklonal lain dari korea yang sudah diteliti. Regdanvimab direkomendasikan untuk pasien COVID-19 dewasa yang tidak memerlukan oksigen atau yang berisiko tinggi menjadi berat. Dari riset yang sudah ada, dosis regdanvimab 40 mg/kgBB secara intravena, diberikan segera setelah terdiagnosis tidak lebih dari 7 hari sejak onset gejala.

d. Janus Kinase Inhibitor

Obat penghambat kinase bekerja dengan menghambat proses protein fosforilasi yang terlibat dalam transduksi sinyal terjadinya aktivasi imun dan inflamasi. Inhibitor janus kinase (JAK) yaitu baricitinib secara teori memiliki aktivitas antivirus secara langsung dengan cara melakukan intervensi endositosis virus, secara potensial mencegah masuknya dan terinfeksi sel-sel yang rentan. Indikasi pemberian JAK adalah pasien COVID-19 yang baru saja masuk rawat inap dengan peningkatan kebutuhan oksigen dengan cepat dan terjadi inflamasi sistemik maka dapat diberikan baricitinib **atau** tocilizumab, sesuai dengan ketersediaan obat yang ada. Dosis baricitinib adalah 4 mg per oral selama 14 hari atau selesai perawatan RS. Baricitinib sebaiknya digunakan sebagai kombinasi dengan steroid (dengan atau tanpa remdesivir). Saat ini baricitinib belum tersedia di Indonesia, apabila tersedia dapat diberikan pada pasien derajat berat atau kritis, dan memiliki peran yang setara seperti tocilizumab.

e. *Mesenchymal Stem Cell* (MSCs)/ Sel Punca

Pada prinsipnya pemberian MSCs dapat menyeimbangkan proses inflamasi yang terjadi pada kondisi ALI/ARDS yang ditandai dengan eksudat fibromixoid seluler, inflamasi paru yang luas, edema paru, dan pembentukan membran hyalin. MSCs bekerja sebagai imunoregulasi dengan menekan proliferasi sel T. Selain itu sel punca dapat berinteraksi dengan sel-sel dendritik sehingga menyebabkan pergeseran sel Th-2 proinflamasi menjadi Th anti-inflamasi, termasuk perubahan profil sitokin menuju anti-inflamasi.

Hingga saat ini, belum ada MSCs yang mendapat rekomendasi oleh FDA Amerika sebagai pengobatan COVID-19, dan penggunaannya pun dibatasi hanya untuk kepentingan uji klinis, *expanded access programs*, atau *emergency investigational new drug application*.

Saat ini, diketahui ada 62 uji klinis yang terdaftar pada clinicaltrials.gov. Salah satu penelitian yang telah terpublikasikan hasilnya adalah *pilot study* oleh Leng Z dkk. Penelitian MSCs dilakukan di Beijing YouAn Hospital, dimana 7 pasien terkonfirmasi COVID-19 (1 pasien termasuk kategori kritis, 4 kategori berat, dan 2 gejala umum) mendapatkan terapi implantasi MSCs 1 juta sel/KgBB 1x pemberian ketika klinis memburuk kemudian diobservasi selama 14 hari. 7 pasien yang mendapat terapi MSC sembuh dalam 1-2 minggu setelah inisiasi terapi. Ditemukan perbaikan klinis 2 hari setelah inisiasi, penurunan CRP, kenaikan limfosit, perbaikan infiltrat dari CT scan, dan hasil PCR negatif setelah 1-2 minggu inisiasi terapi

Di Indonesia sendiri, hasil uji klinis MSCs yang dilakukan pada empat RS yaitu RSCM, RS Persahabatan, RS UI, dan RS Sulianti Saroso sudah dipublikasi di jurnal internasional. Uji Klinik dilakukan pada 40 pasien derajat kritis. Dosis yang diberikan adalah 1 juta sel/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok MSC memiliki laju kesintasan sebesar 2,5

kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat plasebo. Sementara itu, pada pasien dengan > 2 komorbid, laju kesintasan dapat mencapai 4,5 kali lebih tinggi dibanding kelompok plasebo.

f. Intravenous Immunoglobulin (IVIG)

Terapi IVIG menjadi satu alternatif pilihan terapi, terutama pada kasus COVID-19 yang berat. Penelitian untuk IVIG pada COVID-19 belum terlalu banyak, dan uji klinis yang ada umumnya juga dengan sample yang kecil maupun belum *peer-reviewed*. Dari berbagai publikasi yang telah ada saat ini, tampaknya terapi dengan IVIG memberikan hasil yang menjanjikan walaupun masih ada yang hasilnya kontroversial. Dengan bukti yang masih sangat sedikit dianjurkan penggunaannya terbatas pada kondisi yang berat dan kritis. Pemberian IVIG tampaknya memberi manfaat paling besar bila diberikan segera ketika pasien menuju pada perburukan, misalnya ketika A-a gradien mulai melewati 200 mmHg namun pasien belum jatuh pada keadaan gagal napas, atau selambatnya dalam 2 hari pertama ventilasi mekanik. Secara praktis pada kelembaban dan ketinggian setara kota pantai di Indonesia umumnya A-a gradien 200 mmHg adalah keadaan dimana pasien membutuhkan FiO₂ di atas 45 %.

Dosis IVIG yang digunakan pada berbagai studi ini sangat beragam, tapi sebagian besar studi ini menggunakan IVIG dosis besar yaitu sekitar 0,3-0,5 gram/kgBB/hari selama 3 atau 5 hari berturut-turut.

g. Terapi Plasma Konvalesen

Indikasi pemberian terapi plasma konvalesen (TPK) pada berbagai uji klinis adalah penderita COVID-19 yang berat, tetapi saat ini uji klinis pemberian pada pasien COVID-19 sedang atau berisiko menjadi berat sudah/ sedang berjalan di beberapa senter uji klinis di seluruh dunia.

Kontraindikasi terapi plasma konvalesen adalah riwayat alergi terhadap produk plasma, kehamilan, perempuan menyusui, defisiensi IgA, trombosis akut dan gagal jantung berat dengan risiko *overload* cairan. Kontraindikasi lainnya bersifat relatif, seperti syok septik, gagal ginjal dalam hemodialisis, koagulasi intravaskular diseminata atau kondisi komorbid yang dapat meningkatkan risiko trombosis pada pasien tersebut.

Efek samping terapi plasma, sama seperti halnya pemberian plasma pada transfusi darah mempunyai risiko terjadinya reaksi transfusi seperti demam, reaksi alergi (gatal/urtikaria hingga *Transfusion-Related Acute Lung Injury*/TRALI). Monitor terhadap efek samping harus dipantau secara ketat selama dan pasca transfusi plasma konvalesen. Komponen faktor pembekuan dalam plasma juga dapat memberikan efek samping aktivasi koagulasi dan meningkatkan risiko trombosis.

Dosis plasma konvalesen yang diberikan di berbagai negara/uji klinis sangat bervariasi. Satu unit plasma konvalesen berisi 200 mL. Pemberian plasma konvalesen tambahan berdasarkan pertimbangan dokter dan kondisi klinis pasien. Pasien dengan gangguan fungsi jantung membutuhkan volume lebih kecil dengan waktu transfusi yang lebih panjang. IDAI

merekomendasikan dosis plasma konvalesen untuk anak >40 kg adalah 200-500 mL sedangkan anak <40 kg dosis 10-15 mL/kg.

Telaah sistematis (*systematic review*) pada *Cochrane Library* menyatakan tidak yakin (*'very uncertain'*) apakah kesembuhan pasien semata-mata karena pemberian plasma konvalesen atau faktor-faktor lain seperti: (1) perjalanan alamiah penyakit, atau (2) terapi lain yang diberikan bersamaan. *Publikasi Cochrane Library* tanggal 21 Mei 2021 menyimpulkan beberapa hal sebagai berikut :

- Terapi Plasma konvalesen tidak memiliki keuntungan dalam tatalaksana pasien COVID-19 derajat sedang dan berat/kritis.
- Masih belum jelas efek terapi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 derajat ringan atau tanpa gejala.

Berdasarkan hasil penelitian Uji Klinik Pemberian Plasma Konvalesen Terapi Tambahan Covid-19 (PIASENTER) yang dilakukan oleh LitBangKes KemKes RI mendapatkan bahwa:

- Terapi plasma konvalesen masih perlu dilakukan dalam koridor penelitian
- Pada analisis sementara dari hampir 1/3 jumlah target sampel, didapatkan **tidak ada perbedaan *primary end-point* (mortalitas)** yang diinginkan
- Hal ini sangat mungkin dipengaruhi oleh karakteristik subjek klinis (95% dalam kondisi COVID-19 berat saat enrollment), dan onset gejala yang lama (>8 hari) dari pemberian plasma sehingga efektivitas pemberian terapi tidak bermanfaat digunakan pada kelompok ini
- Perlu dipertimbangkan pada kelanjutan studi agar dilakukan modifikasi design populasi target (lebih banyak merekrut populasi subjek COVID-19 sedang dengan faktor risiko perberat, serta onset gejala yang lebih dini) dan mengubah end-point menjadi pencegahan terhadap perburukan klinis

h. Ivermectin

Ivermectin di Indonesia terdaftar sebagai obat untuk infeksi kecacingan (*Strongyloidiasis* dan *Onchocerciasis*). Menurut penelitian secara *in vitro* yang telah dipublikasikan, Ivermectin memiliki potensi antiviral. Namun, sebagian besar uji klinik menunjukkan hasil yang tidak konsisten mengenai manfaat Ivermectin untuk pasien COVID-19. Sementara itu, data di Indonesia masih menunggu hasil uji klinik yang kini sedang dilakukan di beberapa rumah sakit. Hingga kini, WHO tidak merekomendasikan penggunaan Ivermectin pada pasien COVID-19 kecuali dalam rangka uji klinik.

i. N-Asetilsistein

Infeksi SARS-CoV-2 atau COVID-19 berhubungan dengan ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan yang mengakibatkan inflamasi dan kerusakan jaringan. Glutation merupakan antioksidan yang banyak ditemukan di tubuh dan berperan dalam melindungi sel dari stres oksidatif. N-asetilsistein (NAC), yang sering digunakan sebagai obat mukolitik, memiliki sifat antioksidan secara langsung maupun secara tidak langsung melalui pelepasan gugus sistein sebagai senyawa prekursor dalam proses sintesis glutathione. Berbagai penelitian sebelumnya, data awal penelitian terhadap COVID-19 dan ulasan patofisiologis mengarahkan bahwa sifat antioksidan N-asetilsistein dapat bermanfaat sebagai terapi dan/atau pencegahan COVID-19. Uji klinis NAC pada COVID-19 masih sangat terbatas. Dosis yang digunakan adalah di atas/sama dengan 1200 mg per hari oral ataupun intravena, terbagi 2-3 kali pemberian.

Terdapat 1 uji klinis oleh de Alencar dkk yang menilai efektivitas NAC sebagai profilaksis gagal napas pada pasien COVID-19 dengan distress pernapasan akut berat. Hasil menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada kebutuhan ventilasi mekanik, angka kematian, masuk ICU, lama perawatan di ICU, dan lama perawatan di RS. Beberapa studi klinis fase 2 dan 3 lainnya sedang berjalan dan hasilnya baru didapat sekitar tahun 2021.

j. Kolkisin

Saat ini terdapat beberapa penelitian yang berusaha menilai efektivitas kolkisin untuk COVID-19. Ada beberapa hipotesis mekanisme kerja dari kolkisin pada COVID-19, diantaranya adalah (1) **menghambat** ekspresi E-selectin dan L-selectin (mencegah perlekatan netrofil di jaringan); (2) mengubah struktur sitoskeleton netrofil (mengganggu proses perpindahan netrofil); (3) menghambat NLRP3 inflammasom (mengganggu badai sitokin); dan (4) menghambat netrofil elastase (mencegah aktivasi / agregasi platelet).

Sebuah RCT dari Lopes dkk menilai pemberian kolkisin sebagai terapi adjuvant pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan yang hanya mendapat terapi standar saja. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian kolkisin dapat menurunkan kebutuhan penggunaan oksigen, menurunkan lama rawat, dan menurunkan CRP. Saat ini, kolkisin sedang diteliti lebih lanjut dalam RECOVERY Trial, melibatkan 18.000 pasien di Inggris.

Dosis yang digunakan pada RCT open label oleh Devereux dkk adalah 1.5 mg loading dose diikuti oleh 0.5 mg setelah 1 jam dan dosis maintenance 0.5 mg seminggu 2 kali selama 3 minggu. RCT double blind Lopes dkk menggunakan dosis 3 x 0.5 mg selama 5 hari diikuti 2 x 0.5 mg untuk 5 hari berikutnya. Sedangkan RCT double blind Tardif dkk memakai dosis 2 x 0.5 mg untuk 3 hari, diikuti 1 x 0.5 mg untuk 27 hari selanjutnya. Kemudian studi kohort prospektif yang dilakukan Pinzon dkk menggunakan dosis 2 x 0.5 mg untuk 7-14 hari.

k. Spironolakton

Reseptor ACE-2, regulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) adalah faktor yang berpengaruh terhadap infektivitas dan kemampuan SARS-CoV-2 untuk masuk ke dalam sel. Ekspresi ACE-2 dan regulasi RAAS mengalami abnormalitas pada pasien hipertensi dan obesitas, sedangkan TMPRSS2 mengalami ekspresi berlebihan ketika terpapar oleh androgen.

Spironolakton merupakan salah satu jenis mineralokortikoid yang memiliki efek antagonis reseptor androgen, antihipertensi, kardioprotektif, dan nefroprotektif. Spironolakton dihipotesiskan mampu memitigasi abnormalitas ekspresi ACE-2, memperbaiki keseimbangan ACE-2 yang tersirkulasi dan terikat pada membrane, mengambat aktivitas TMPRSS2 yang termediasi androgen, dan memperbaiki disfungsi RAAS yang berpotensi mengurangi pematangan virus. Oleh karena itu, spironolakton berpotensi memberikan efek protektif terhadap SARS-CoV-2, terutama pada stadium awal.

Sampai saat ini, terdapat beberapa uji klinis pemberian spironolakton pada COVID-19 yang sedang atau akan berjalan, diantaranya CONVIDANCE trial (NCT04643691), dan BISCUIT trial (NCT04424134). Pada trial *Spironolactone in COVID-19 induced ARDS* (NCT04345887) dosis yang digunakan adalah 2 x 100 mg selama 5 hari berturut-turut.

l. Anti IL-1 (Anakinra)

Anakinra merupakan antagonis reseptor IL-1 rekombinan yang memiliki mekanisme untuk menetralkan reaksi hiperinflamasi yang terjadi pada kondisi ARDS yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2. Pada sebuah studi klinis yang melibatkan 52 pasien, Anakinra dapat menurunkan kebutuhan pemakaian ventilasi mekanis invasif dan menurunkan kematian pada pasien COVID-19 tanpa efek samping yang serius. Dosis yang dapat diberikan adalah 100 mg/ 12 jam selama 72 jam dilanjutkan dengan 100 mg/ 24 jam selama 7 hari. Anakinra saat ini belum ada di Indonesia.

m. Bronkoskopi

Bronkoskopi merupakan salah satu tindakan di bidang respirasi yang dibatasi penggunaannya, mengingat COVID-19 merupakan penyakit yang sangat infeksius sehingga bronkoskopi belum menjadi rekomendasi baku untuk penegakan diagnosis pneumonia viral. Tindakan bronkoskopi merupakan tindakan yang dapat membuat aerosol ataupun droplet yang dapat menjadi media penularan COVID-19 yang sangat menular sehingga sebisa mungkin sebaiknya ditunda dengan mempertimbangkan berbagai hal terutama keselamatan tenaga kesehatan serta indikasi tindakan bronkoskopi diagnostik maupun terapeutik.

Indikasi tindakan bronkoskopi pada pasien COVID-19 atau suspek COVID-19 adalah terjadi kondisi kegawat daruratan pada pasien COVID-19 atau suspek COVID-19 yang memerlukan tindakan bronkoskopi terapeutik, misal: *mucous plug* pada pasien COVID-19 atau pasien suspek COVID-19 yang terintubasi, intubasi sulit yang memerlukan panduan

bronkoskopi maupun indikasi urgent lainnya sesuai pertimbangan dokter penanggung jawab pasien (DPJP) atau Tim Terapi. Apabila hal ini dilakukan, tindakan bronkoskopi dilakukan di ruang isolasi bertekanan negatif dan seluruh tenaga medis harus menggunakan APD lengkap.

n. *Therapeutic Plasma Exchange (TPE)*

Pengobatan Covid 19 yang pada dasarnya sampai saat ini adalah suportif terapi membuat beberapa modalitas terapi yang diperkirakan dapat mengatasi hipersitokinemia/ *cytokine storm* menjadi suatu pemikiran, salah satunya *therapeutic plasma exchange (TPE)/Plasmapheresis*.

Prosedur TPE adalah pemisahan plasma dari komponen darah lain yang mana TPE dapat mengeluarkan antibody, kompleks imun, lipoprotein, *macromolecules*, juga toksin dan molekul inflamasi yang ada dalam plasma. Pada infeksi virus tdk diperlukan TPE dikarenakan sifatnya yang *self limiting*. Akan tetapi pada beberapa kasus autoimun hal ini masih digunakan untuk mengatasi badai sitokin yang sering terjadi, walaupun *level of evidence* terkait hal ini lemah. Pada kasus virus hepatitis C *Double-Filtration Plasmapheresis (DFPP)* dimasukkan dalam terapi tambahan untuk mengurangi *viral load* sehingga diharapkan keberhasilan terapi lebih tinggi. Juga pada pasien dengan artritis rematoid dalam mengurangi inflamasi pada saat kondisi aktif. DFPP dapat menyaring partikel yang lebih besardari 55-60 nm dan SARS COV2 berukuran 60-140 nm.

Secara pathogenesis Tindakan TPE pada pasien Covid 19 sebagai terapi tambahan dapat dipertimbangkan untuk dapat mengurangi sitokin juga mediator inflamasi lainnya, hanya saja sampai saat ini hanya ada beberapa laporan kasus dan belum ada penelitian lebih luas terkait hal ini. Atas dasar hal tersebut TPE harus dipertimbangkan dengan seksama sebelum menerapkannya pada pasien Covid 19.

o. *Vaksinasi*

Vaksinasi merupakan salah satu cara paling efektif dalam mencegah penyakit akibat infeksi virus seperti COVID-19. Vaksinasi bertujuan menurunkan jumlah kesakitan & kematian, mencapai kekebalan kelompok (*herd immunity*), melindungi dan memperkuat sistem kesehatan secara menyeluruh, serta menjaga produktivitas dan meminimalisasi dampak sosial dan ekonomi dari COVID-19. Untuk mencapai kekebalan kelompok, Indonesia perlu merencanakan vaksinasi terhadap 181.554.465 penduduk.

Saat ini sudah ada 7 vaksin yang telah melewati uji klinis dan disebarluaskan ke masyarakat di antaranya vaksin produksi Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca/Oxford, Sinovac Biotech, Gamaleya, CanSino Biologics, dan Sinopharm dan ratusan juta manusia di seluruh dunia sudah mendapatkan vaksin COVID-19.

Vaksin yang saat ini ada di Indonesia adalah vaksin dari Sinovac dan AstraZeneca. Platform-platform lain diharapkan segera tersedia di Indonesia.

Tabel 5. Jenis-jenis vaksin COVID-19 yang tersedia di dunia

Vaksin	Platform	Dosis	Interval (hari)	Efikasi
Sinovac	Inactivated virus	2 x im	14-28	65-91%
Sinopharm	Inactivated virus	2 x im	14-21	86%
AstraZeneca	Viral vector	2 x im	28	62-90 %
Cansino	Viral vector	2 x im	21	65-90%
Gamaleya (Sputnik V)	Viral vector	2 x im	21	95%
Johnson & Johnson	Viral vector	1 x im	-	66%
Novavax	Protein subunit	2 x im	21	89%
Moderna	RNA	2 x im	28	95%
Pfizer/ BioNTech	RNA	2 x im	28	95%

Vaksinasi COVID-19 pada kelompok khusus seperti lansia (usia >60 tahun), pasien dengan komorbid, penyintas COVID-19, dan ibu menyusui dapat diberikan mengikuti petunjuk teknis sesuai surat edaran kemenkes HK.02.02/I/368/2021. Kelompok lansia diberikan 2 dosis dengan interval pemberian 28 hari. Selain itu, terdapat beberapa pertanyaan tambahan terkait skor kerapuhan (*frailty*) yang mencakup kesulitan naik 10 anak tangga, sering merasa kelelahan, memiliki ≥ 5 dari 11 penyakit penyerta, kesulitan berjalan 100-200 meter, dan mengalami penurunan berat badan yang signifikan dalam setahun terakhir. Untuk pasien dengan hipertensi dapat divaksinasi kecuali bila tekanan darah lebih dari 180/110 mmHg, setelah tekanan darah <180/110 mmHg dapat dilakukan vaksinasi.

Pasien dengan penyakit autoimun, riwayat reaksi anafilaksis (bukan akibat vaksinasi COVID-19), alergi obat, alergi makanan, rinitis alergi, urtikaria, dermatitis atopik, HIV, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), asma, *Interstitial Lung Disease (ILD)*, penyakit hati, transplantasi hati (minimal 3 bulan pasca transplan), hipertensi (bila tekanan darah <180/110 mmHg dan atau tidak ada kondisi akut seperti krisis hipertensi), penyakit ginjal kronik (PGK) dialisis (hemodialisis dan dialisis peritoneal) dan non-dialisis, transplantasi ginjal, gagal jantung, penyakit jantung koroner, penyakit jantung bawaan, aritmia, penyakit gastrointestinal, diabetes melitus tipe 2, obesitas, hipertiroid dan hipotiroid (autoimun ataupun non-

autoimun), nodul tiroid, donor darah (darah lengkap/*whole blood*), penyakit gangguan psikosomatis, dapat divaksinasi selama tidak ada komplikasi akut dan atau dalam keadaan terkontrol.

Pasien dengan kanker darah, kanker tumor padat, kelainan darah seperti talasemia, imunohematologi, hemofilia, gangguan koagulasi dan kondisi kelainan darah lainnya kelayakan dari individu ini untuk vaksinasi ditentukan oleh dokter ahli di bidang terkait, konsulkan terlebih dahulu sebelum pemberian vaksin COVID-19.

Penggunaan obat-obatan rutin tidak berhubungan dengan pembentukan antibodi pasca vaksinasi.

Penyintas COVID-19 dapat divaksinasi jika sudah lebih dari 3 bulan sejak dinyatakan negatif. Ibu menyusui dapat diberikan vaksinasi. Selain itu, pasien dengan riwayat alergi berat terhadap vaksin apapun (untuk dosis 1) atau vaksin COVID-19 (untuk dosis 2) dapat tetap mendapat vaksinasi di rumah sakit atau vaksin kedua tidak diberikan.

Individu yang **ditunda** vaksinasinya apabila terdapat:

- Reaksi alergi berupa **anafilaksis dan reaksi alergi berat** akibat vaksin COVID-19 dosis pertama ataupun akibat dari komponen yang sama dengan yang terkandung dalam vaksin COVID-19
- Individu yang sedang mengalami **infeksi akut**. Jika Infeksinya sudah teratasi maka dapat dilakukan vaksinasi COVID-19. Pada infeksi TB, pengobatan OAT perlu diberikan dulu minimal 2 minggu sebelum dilakukan vaksinasi
- Individu dengan penyakit **imunodefisiensi primer**

Apabila terdapat keraguan, maka konsultasikan dengan dokter yang merawat, dan bila diperlukan dapat meminta surat layak vaksin dari dokter yang merawat tersebut.

Setelah pemberian vaksin dapat muncul kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI). Beberapa KIPI non-serius atau wajar yang sering muncul meliputi demam, lemas, mengantuk, nyeri sendi, nyeri otot, sakit kepala, dan nyeri di tempat penyuntikan. Selain itu, perlu diperhatikan juga kemungkinan terjadinya reaksi lain seperti reaksi alergi berupa gatal dan bengkak, reaksi anafilaksis, serta *syncope* atau pingsan. Reaksi KIPI yang muncul umumnya ringan, sementara, dan tidak selalu ada; bergantung pada kondisi tubuh. Akan tetapi perlu ditekankan bahwa walaupun terdapat risiko terjadinya KIPI, manfaat vaksin masih jauh lebih besar dibandingkan risiko sakit COVID-19 akibat tidak divaksin.

Individu yang sudah divaksin masih mungkin terinfeksi COVID-19 karena tidak ada vaksin yang mencegah infeksi COVID-19 secara penuh. Pada individu yang baru menerima dosis pertama, antibodi terbentuk masih dalam jumlah rendah. Akan tetapi, meskipun kekebalan tubuh sudah lebih meningkat setelah dosis kedua, bila terdapat paparan terhadap virus dalam jumlah banyak dan berulang kali, maka individu tersebut masih mungkin terinfeksi. Oleh sebab itu, setelah mendapat vaksin sebanyak dua dosis, protokol kesehatan harus tetap dilaksanakan secara ketat.

B. TATALAKSANA PASIEN BELUM TERKONFIRMASI COVID-19

Dalam kelompok ini termasuk pasien kontak erat, pasien suspek dan *probable* COVID-19.

1. TANPA GEJALA

- Kasus kontak erat yang belum terkonfirmasi dan tidak memiliki gejala harus melakukan karantina mandiri di rumah selama maksimal 14 hari sejak kontak terakhir dengan kasus *probable* atau konfirmasi COVID-19
- Diberi edukasi apa yang harus dilakukan (*leaflet* untuk dibawa ke rumah)
- Vitamin C dengan pilihan ;
 - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
 - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
 - Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari),
 - Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E, Zink
- Vitamin D
 - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
 - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.
- Khusus petugas Kesehatan yang kontak erat, segera dilakukan pemeriksaan RT-PCR sejak kasus dinyatakan sebagai kasus *probable* atau konfirmasi.

2. DERAJAT RINGAN

a. Isolasi dan Pemantauan

- Melakukan isolasi mandiri selama maksimal 14 hari dirumah
- Pemeriksaan laboratorium PCR swab nasofaring dilakukan oleh petugas laboratorium setempat atau FKTP pada hari 1 dan 2 dengan selang waktu > 24 jam serta bila ada perburukan sesuai dengan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Revisi ke-5, Kementerian Kesehatan RI Hal 86.
- Pemantauan terhadap suspek dilakukan berkala selama menunggu hasil pemeriksaan laboratorium yang dilakukan oleh FKTP

d. Non Farmakologis

- Pemeriksaan Hematologi lengkap di FKTP, contohnya Puskesmas
- Pemeriksaan yang disarankan terdiri dari hematologi rutin, hitung jenis leukosit, dan laju endap darah.
- Foto toraks
- Diberi edukasi apa yang harus dilakukan (leaflet untuk dibawa ke rumah)
 - Pribadi :
 - Pakai masker jika keluar
 - Jaga jarak dengan keluarga
 - Kamar tidur sendiri
 - Menerapkan etika batuk (Diajarkan oleh petugas medis kepada pasien)
 - Alat makan minum segera dicuci dengan air/sabun
 - Berjemur sekitar 10-15 menit pada sebelum jam 9 pagi dan setelah jam 3 sore
 - Pakaian yg telah dipakai sebaiknya masukkan dalam kantong plastic/wadah tertutup sebelum dicuci dan segera dimasukkan mesin cuci
 - Ukur dan catat suhu tubuh tiap jam 7 pagi dan jam 19 malam
 - Sedapatnya memberikan informasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$
 - Lingkungan/kamar:
 - Perhatikan ventilasi, cahaya dan udara
 - Sebaiknya saat pagi membuka jendela kamar
 - Saat membersihkan kamar pakai APD (masker dan goggles)
 - Bersihkan kamar setiap hari , bisa dengan air sabun atau bahan desinfektasn lainnya
 - Keluarga ;
 - Kontak erat sebaiknya memeriksakan diri
 - Anggota keluarga senantiasa pakai masker
 - Jaga jarak minimal 1 meter
 - Senantiasa ingat cuci tangan
 - Jangan sentuh daerah wajah kalau tidak yakin tangan bersih
 - Ingat senantiasa membuka jendela rumah agar sirkulasi udara tertukar
 - Bersihkan sesering mungkin daerah yg mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu dll

e. Farmakologis

- Vitamin C dengan pilihan ;
 - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
 - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
 - Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari),
 - Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E, Zink
- Vitamin D
 - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
 - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.
- Simptomatis (Parasetamol dan lain-lain).

3. DERAJAT SEDANG, BERAT , KRITIS

a. Isolasi dan Pemantauan

- Rawat di Rumah Sakit /Rumah Sakit Rujukan sampai memenuhi kriteria untuk dipulangkan dari Rumah Sakit
- Dilakukan isolasi di Rumah Sakit sejak seseorang dinyatakan sebagai kasus suspek. Isolasi dapat dihentikan apabila telah memenuhi kriteria sembuh.
- Pengambilan swab untuk PCR dilakukan sesuai Tabel 1.(Lihat bab kasus terkonfirmasi)
- Pikirkan kemungkinan diagnosis lain

b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi (terapi cairan), dan oksigen
- Pemantauan laboratorium Darah Perifer Lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, Hemostasis, LDH, D-dimer.
- Pemeriksaan foto toraks serial

c. **Farmakologi**

- Bila ditemukan pneumonia, tatalaksana sebagai pneumonia yang dirawat di Rumah Sakit.
- **Kasus pasien suspek dan *probable* yang dicurigai sebagai COVID-19 dan memenuhi kriteria beratnya penyakit dalam kategori sedang atau berat atau kritis ditatalaksana seperti pasien terkonfirmasi COVID-19 sampai terbukti bukan.**

C. TATA LAKSANA COVID-19 PADA ANAK, REMAJA DAN NEONATUS

Derajat penyakit

Tabel 6. Klasifikasi klinis

Klasifikasi	Definisi
Tanpa gejala	Hasil uji SARS-CoV-2 positif tanpa ada tanda dan gejala klinis.
Ringan	Gejala infeksi saluran napas atas seperti demam, <i>fatigue</i> , mialgia, batuk, nyeri tenggorokan, pilek, dan bersin. Beberapa kasus mungkin tidak disertai demam, dan lainnya mengalami gejala saluran pencernaan seperti mual, muntah, nyeri perut, diare, atau gejala non-respiratori lainnya.
Sedang	Gejala dan tanda klinis pneumonia. Demam, batuk, takipnu*, dapat disertai ronki atau <i>wheezing</i> pada auskultasi paru tanpa distres napas dan hipoksemia. *Takipnu= Frekuensi napas <2 bulan: ≥60x/menit, 2–11 bulan: ≥50x/menit, 1–5 tahun: ≥40x/menit, >5 tahun: ≥30x/menit
Berat	<ul style="list-style-type: none">• Gejala dan tanda klinis pneumonia berat berupa napas cuping hidung, sianosis, retraksi subkostal, desaturasi (saturasi oksigen <95%).• Adanya tanda dan gejala bahaya umum seperti kejang, penurunan kesadaran, muntah <i>profuse</i>, tidak dapat minum, dengan atau tanpa gejala respiratori.
Kritis	Pasien mengalami perburukan dengan cepat menjadi <i>acute respiratory distress syndrome (ARDS)</i> atau gagal napas atau terjadi syok, ensefalopati, kerusakan miokard atau gagal jantung, koagulopati, gangguan ginjal akut, dan disfungsi organ multipel atau manifestasi sepsis lainnya. Kriteria gagal napas dengan <i>pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS)</i> dapat dilihat pada gambar di bawah

<i>Multisystem inflammatory syndrome</i>	<p>Anak dan remaja 0-19 tahun yang mengalami demam ≥ 3 hari</p> <p>DAN disertai dua dari:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ruam atau konjungtivitis bilateral non purulenta atau tanda inflamasi mukokutaneus pada mulut, tangan dan kaki Hipotensi atau syok Gambaran disfungsi miokardium, perikarditis, vaskulitis, abnormalitas koroner (terdiri atas kelainan pada ekokardiografi, peningkatan Troponin/NT-proBNP) Bukti adanya koagulopati (dengan peningkatan PT, APTT, D-dimer) Gejala gastrointestinal akut (diare, muntah, atau nyeri perut) <p>DAN Peningkatan marker inflamasi seperti LED, CRP atau procalcitonin</p> <p>DAN Tidak ada penyebab keterlibatan etiologi bakteri yang menyebabkan inflamasi meliputi sepsis bakteri, sindrom syok karena Stafilokokkus atau Streptokokkus</p> <p>DAN Terdapat bukti COVID-19 (berupa RT-PCR, positif tes antigen atau positif serologi) atau kemungkinan besar kontak dengan pasien COVID-19</p>
--	---

Tata laksana kasus suspek/*probable*/konfirmasi suspek COVID-19

Tata laksana kasus COVID-19 meliputi tata laksana standar yang terdiri atas tata laksana suportif meliputi farmakologis dan non farmakologis serta tata laksana pemberian antivirus.

Tabel 7. Tata Laksana Kasus

Tata Laksana	Kriteria Diagnosis				
	Kontak erat tanpa gejala	Tanpa gejala terkonfirmasi, suspek/ <i>probable</i> /terkonfirmasi ringan	Suspek/ <i>Probable</i> /Terkonfirmasi Sedang	Kasus suspek berat dan kritis	Kasus <i>probable</i> /konfirmasi berat dan kritis, MIS-C
Isolasi mandiri dan pemantauan	+	+	+ setelah pulang dari RS, tetap melakukan protokol pencegahan infeksi	+ setelah pulang dari RS jika terbukti positif, tetap melakukan protokol pencegahan infeksi	+ setelah pulang dari RS, tetap melakukan protokol pencegahan infeksi

Isolasi di rumah sakit	-	-	+ ventilasi alamiah/tekanan negative Dilanjutkan isolasi mandiri jika dinyatakan boleh rawat jalan	+ tekanan negatif Jika terbukti positif, dilanjutkan isolasi mandiri jika dinyatakan boleh rawat jalan	+ tekanan negatif Dilanjutkan isolasi mandiri jika dinyatakan boleh rawat jalan
Pemeriksaan darah	-	- Anak dengan komorbiditas: atas pertimbangan khusus	+ Darah lengkap, CRP, D-dimer Lain-lain sesuai indikasi/komorbiditas	+ Darah rutin, hitung jenis, analisis gas darah, CRP. Pemeriksaan fungsi ginjal, fungsi hati, elektrolit, faktor koagulasi seperti d-dimer, fibrinogen, PT/APTT, penanda inflamasi seperti ferritin, LDH, dan marker jantung seperti troponin/NT-pro BNP Lain-lain sesuai indikasi/komorbiditas	+ Darah rutin, hitung jenis, analisis gas darah, CRP. Pemeriksaan fungsi ginjal, fungsi hati, elektrolit, faktor koagulasi seperti d-dimer, fibrinogen, PT/APTT, penanda inflamasi seperti ferritin, LDH, dan marker jantung seperti troponin/NT-pro BNP Lain-lain sesuai indikasi/komorbiditas
Pemeriksaan Rontgen	-	- Anak dengan komorbiditas: atas pertimbangan khusus	+	+	+
Pemeriksaan EKG/Echocardiography				+	+
Pemberian suplementasi Vitamin C, D3 dan Zink	- Nutrisi adekuat	+ Oral	+ Oral/enteral	+ Oral/enteral/intravena	+ Oral/enteral/intravena
Antivirus spesifik COVID-19	-	- Pertimbangan khusus pada anak dengan komorbiditas • Favipiravir	+ • Remdesivir • Alternatif Favipiravir	+ • Remdesivir • Alternatif Favipiravir	+ • Remdesivir • Alternatif Favipiravir

Antibiotik (panduan umum)	-	-	-/+	+/-	+/-
• Ceftriakson	-	-	Hanya jika ada tanda-tanda infeksi bakteri	Hanya jika ada tanda-tanda infeksi bakteri	Hanya jika ada tanda-tanda infeksi bakteri
• Azithromisin	-	-	-	Hanya jika ada kecurigaan ko-infeksi dengan mikroorganisme atipikal	Hanya jika ada kecurigaan ko-infeksi dengan mikroorganisme atipikal
Antivirus lain: • Oseltamivir	- Bukan untuk COVID-19	- Bukan untuk COVID-19	- Bukan untuk COVID-19	Hanya jika ada kecurigaan ko-infeksi dengan Influenza	Hanya jika ada kecurigaan ko-infeksi dengan Influenza
Steroid	-	- Pada komorbiditas dengan atas indikasi dan pertimbangan khusus	+	+	+
Antikoagulan	-	- Pada komorbiditas dengan atas indikasi dan pertimbangan khusus	+ atas indikasi	+ atas indikasi	+ atas indikasi
Immunoglobulin intravena	-	-	-	-/+ dengan pertimbangan khusus	+/- dengan pertimbangan khusus
Support Oksigen	-	-	+ Oksigen nasal kanul, sungkup	+ Oksigen tekanan tinggi, ventilasi non-invasif maupun invasif	+ Oksigen tekanan tinggi, ventilasi non-invasif maupun invasif
Lain-lain seperti HD, CRRT	-	-	Sesuai dengan komorbiditas	Sesuai dengan komorbiditas	Sesuai dengan komorbiditas
Swab ulangan	Jika swab awal negatif ulang ketika bergejala	Tidak perlu swab ulang kecuali kasus komorbiditas yang memerlukan pengobatan lanjutan	Tidak perlu swab ulang kecuali kasus komorbiditas yang memerlukan pengobatan lanjutan dan masih harus melanjutkan pengobatan rawat inap > 7 hari	Tidak perlu swab ulang kecuali kasus komorbiditas yang memerlukan pengobatan lanjutan dan masih harus melanjutkan pengobatan rawat inap > 7 hari	Tidak perlu swab ulang kecuali kasus komorbiditas yang memerlukan pengobatan lanjutan dan masih harus melanjutkan pengobatan rawat inap > 7 hari

Kriteria selesai isolasi mandiri	14 hari	10 hari ditambah 3 hari setelah bebas gejala Jika tidak bergejala 10 hari dari tes pertama positif Immunokompromais berat 20 hari ditambah 24 jam bebas demam dan gejala perbaikan	10 hari ditambah 3 hari setelah bebas gejala Immunokompromais berat 20 hari ditambah 24 jam bebas demam dan gejala perbaikan	10 hari ditambah 3 hari setelah bebas gejala Immunokompromais berat 20 hari ditambah 24 jam bebas demam dan gejala perbaikan	10 hari ditambah 3 hari setelah bebas gejala Immunokompromais berat 20 hari ditambah 24 jam bebas demam dan gejala perbaikan
Imunisasi Rutin	Jika selama 14 hari negatif atau tidak bergejala dapat langsung diberikan	1 bulan setelah selesai isolasi	1 bulan setelah selesai isolasi	1 bulan setelah selesai isolasi	1 bulan setelah selesai isolasi
Imunisasi COVID-19	Jika selama 14 hari negatif atau tidak bergejala dapat langsung diberikan	3 bulan setelah selesai isolasi	3 bulan setelah selesai isolasi	3 bulan setelah selesai isolasi	3 bulan setelah selesai isolasi

Jenis dan Dosis Obat yang Digunakan pada Tata Laksana COVID-19 pada Anak

Tabel 8. Jenis dan dosis obat tata laksana COVID-19 pada anak

Nama Obat	Indikasi	Kontraindikasi	Dosis	Durasi	Keterangan
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 konfirmasi klinis sedang dengan komorbid COVID-19 konfirmasi klinis berat COVID konfirmasi dengan komorbiditas/immunosupromais MISC dengan RT PCR positif 	<p>Gangguan hepar (ALT \geq 5x batas atas normal atau ada elevasi ALT yang berkaitan dengan meningkatnya bilirubin direk, alkalin fosfatase, atau INR)</p> <p>Gangguan ginjal (>28 hari dengan eGFR <30 ml/menit atau neonates cukup bulan (7-28 hari kehidupan) dengan serum kreatinin \geq 1 mg/dL, kecuali manfaat lebih banyak dari risiko pemberian obat</p> <p>Tidak ada penyesuaian dosis untuk pasien dengan eGFR >30 ml/menit</p>	<p><40 kg: 5 mg/kg IV loading dose pada hari ke-1; diikuti 2,5 mg/kg IV tiap 24 jam</p> <p>\geq40 kg: 200 mg IV loading dose pada hari ke-1; diikuti 100 mg IV tiap 24 jam</p> <p>Drip selama 30-120 menit</p>	<p>Untuk pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik atau ECMO diberikan selama 5 hari atau sampai pulang mana yang lebih cepat</p> <p>Jika belum perbaikan maka dapat diberikan sampai 10 hari</p>	<p>Tersedia melalui permintaan khusus untuk anak-anak.</p> <p>Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing</p>
Favipiravir	<p>Alternatif bila Remdesivir tidak tersedia</p> <p>COVID-19 terkonfirmasi derajat ringan-sedang dengan komorbiditas/immunokompromais</p>		<p>10-15 kg: HI 500 mg, hari selanjutnya 200 mg tiap 8 jam</p>		

			<p>16-21 kg: HI 800 mg, hari selanjutnya 400 mg tiap 12 jam</p> <p>22-35 kg: HI 1200 mg, hari selanjutnya 600 mg tiap 12 jam</p> <p>Diatas 35 kg: HI 2x1600 mg, hari selanjutnya 600 mg tiap 12 jam</p>		
Oseltamivir	Jika dicurigai koinfeksi dengan Influenza		<p>< 1 tahun :</p> <p>3 mg/kg/dosis setiap 12 jam</p> <p>> 1 tahun</p> <p>BB < 15 kg : 30 mg tiap 12 jam</p> <p>BB 15-23 kg : 45 mg tiap 12 jam</p> <p>BB 23-40 mg : 60 mg tiap 12 jam</p> <p>BB > 40 kg : 75 mg</p>		

			tiap 12 jam		
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> • COVID konfirmasi berat atau MISC yang refrakter dengan terapi standard ATAU • COVID berat atau MISC dengan peningkatan IL-6 	Kontraindikasi relative, adanya infeksi aktif	<p>Infant: 8 mg/kgBB/dosis IV, dosis tunggal</p> <p>BB < 30 kg : 12 mg/kgBB/dosis IV dosis tunggal</p> <p>BB > 30 kg : 8 mg/kgBB IV,</p> <p>Maksimum dosis 800 mg</p>	Dosis tunggal, dapat diulang 12-24 jam kemudian jika kondisi pasien tidak perbaikan	Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing
IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 terkonfirmasi berat kritis • MIS-C 		<p>Pada pasien yang menunjukkan gejala seperti Kawasaki: 2 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam</p> <p>Pada pasien tanpa gejala seperti Kawasaki: 1 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam</p>	Single dose	Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing
Plasma Konvalesens	COVID konfirmasi yang berat kritis		<p>Anak >40kg: 200-500 mL</p> <p>Anak < 40 kg: dosis 10- 15mL/kg</p>		Hati-hati efek samping TRALI dan anafilaktik
Steroid dosis rendah	COVID-19 konfirmasi derajat sedang		<p>Deksametason:</p> <p>0,15 mg per kgBB per hari diberikan</p>	Diberikan selama 10 hari atau sampai pulang dari perawatan, mana yang lebih singkat	Anak besar obesitas menggunakan

			<p>tiap 24 jam (IV/oral/NGT) maksimal dosis 6 mg</p> <p><i>Prednisolone: 1 mg/kgBB satu kali sehari (oral/NGT), maksimal dosis 40 mg</i></p> <p><i>Metilprednisolon: 0,8 mg/kgBB IV satu kali sehari maksimal dosis 32 mg</i></p> <p><i>Hidrokortison: Neonatus < 1 bulan: 0,5 mg/kg IV tiap 12 jam selama 7 hari, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kg IV satu kali sehari selama 3 hari</i></p> <p>Anak ≥ 1 bulan: 1,3 mg per kgBB tiap 8 jam maksimum dosis 50 mg, maksimum dosis per hari 150 mg</p>		<p>dosis dewasa</p> <p>Anak lebih kecil obesitas perhitungan dosis menggunakan BB ideal</p>
Steroid untuk MISC atau			Metilprednisolon: 2 mg/kgBB/hari	Metilprednisolon: ketika pasien perbaikan dapat	Metilprednisolon : Untuk klinis yang

COVID-19 berat			bagi 2 dosis. Hidrokortison : 2-4 mg/kg tiap 6 jam IV maksimal 100 mg per dosis	diganti dengan prednisolone/prednisone oral pada saat pulang dari rumah sakit, kemudian ditapering off selama 3-4 minggu	tidak respons dengan IVIG atau MIS-C tipe macrophage activation syndrome atau cytokine release storm. Dapat diberikan bersamaan dengan IVIG Hidrokortison : Diberikan untuk syok resisten katekolamin
LMWH dan Heparin	Dosis profilaksis untuk semua pasien COVID-19 sedang berat	Perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau heparin-induced thrombocytopenia, riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit <25.000/mm ³ , gangguan hati berat	Dosis profilaksis : Heparin berat molekul rendah (low molecular-weight heparin/LMWH) 0,5 mg/kgBB tiap 12 jam SQ ATAU Unfractionated heparin (UFH) dosis profilaksis 10 IU/kg/jam IV		Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing
Vitamin C	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi		1-3 tahun maksimal 400mg/hari;		

			<p>4-8 tahun maksimal 600mg/hari;</p> <p>9-13 tahun maksimal 1,2gram/hari;</p> <p>12-18 tahun maksimal 1,8gram/hari</p>		
Zinc	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi		20 mg/hari		
Vitamin D3	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi		<p><3 tahun: 400 IU per hari</p> <p>Anak 1000 IU per hari</p> <p>Remaja 2000 IU per hari</p> <p>Remaja obesitas 5000 IU per hari)</p>		

Indikasi dan prinsip penggunaan NIV atau HFNC pada kasus anak dengan Covid-19

1. Anak dengan klinis sesak ($RR > +2$ SD sesuai usia) dengan atau tanpa peningkatan usaha nafas atau *work of breathing*
2. Memerlukan suplementasi oksigen untuk mempertahankan $SpO_2 > 88\%$ dan OI (oxygenation index) < 4 atau $OSI < 5$
3. Terdapat infiltrat baru yang konsisten dengan gambaran penyakit paru akut

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) atau Bilevel non-invasive ventilation (NIV)

- Rekomendasi tunjangan pernapasan awal pada pasien dengan SF rasio sebesar 221 – 264. CPAP dan NIV Bilevel lebih dianjurkan oleh karena tekanan jalan napas akan lebih terjamin dibandingkan dengan pemberian *High Flow Nasal Cannula (HFNC)*
- Jika SF rasio < 221 , intubasi jangan ditunda
- Jika tidak terjadi perbaikan oksigenasi (target SpO_2 92-97% dengan $FiO_2 < 0.6$) dalam pemantauan 60-90 menit, atau ROX *index* < 5 , lakukan intubasi
- *Interface* yang digunakan pada CPAP/NIV dianjurkan helmet, guna mengurangi kebocoran atau *leak* yang terjadi. Jika tidak

tersedia, dapat digunakan sungkup *non-vented* oro-nasal atau *full-face* yang disambungkan dengan sirkuit *double-limb* atau *single-limb* dengan filter

- Lakukan titrasi tekanan sesuai respons pasien (target oksigenasi atau peningkatan upaya bernapas)
- Penggunaan CPAP dan NIV berisiko untuk terjadinya kontaminasi aerosol terutama jika ada kebocoran. Penggunaan alat pelindung diri (APD) yang memadai mutlak harus dipenuhi jika merawat pasien infeksi COVID-19 dengan CPAP/NIV

High Flow Nasal Cannula (HFNC)

- *High Flow Nasal Cannula (HFNC)* dapat dipergunakan jika CPAP/NIV tidak tersedia, pada pasien dengan SF rasio > 264 dengan pemberian FiO_2 0.35-0.4
- HFNC juga berisiko menyebabkan kontaminasi aerosol, karena tingkat kebocoran / *leak* yang tinggi.
- Jika target oksigenasi ($SpO_2 > 92 - 94 \%$ dengan $FiO_2 < 0.4$) tidak membaik dalam waktu 30 – 60 menit, segera intubasi

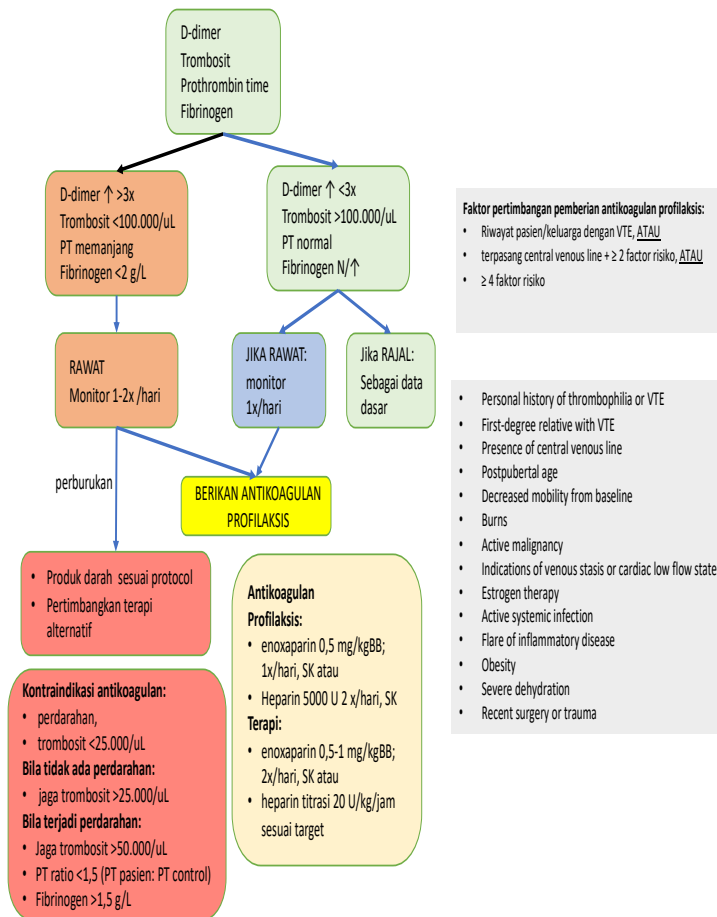
Ventilasi Mekanis Invasif

- Penyusun tidak dapat merekomendasikan modus ventilator tertentu pada pasien anak dengan infeksi COVID-19 yang mengalami ARDS
- Modus ventilator, pengaturan awal dan penyesuaian bergantung pada kondisi pasien dan sesuai keahlian dokternya (baca: panduan ventilasi mekanis – UKK ERIA, 2018)
- Anjuran untuk menerapkan ventilasi proteksi paru sesuai rekomendasi PALICC

Pasien mengalami hipoksemia refrakter apabila ditemukan:

- $PaO_2/FiO_2 < 150$
- $OI \geq 12$
- $OSI \geq 10$
- dan atau $FiO_2 > 0.6$

Tata Laksana Hiperkoagulabilitas pada COVID-19



Tata Laksana COVID-19 pada neonatus

Definisi kasus neonatus ditentukan oleh status definisi kasus maternal. Pasca terminasi kehamilan, status definisi kasus maternal sudah harus dapat ditentukan non-COVID19, tersangka/terkonfirmasi COVID-19 (hasil pemeriksaan antigen virus SARS-CoV-2 yaitu RT-PCR).

- **Neonatus tanpa gejala** lahir dari ibu tersangka/terkonfirmasi COVID-19: Skrining dengan pemeriksaan pembuktian virus SARS-CoV-2 dengan apus nasofaring harus dilakukan segera, idealnya dua kali dengan interval minimal 24 jam. Diagnosis COVID-19 dapat disingkirkan bila didapatkan hasil apus nasofaring tersebut negatif dua kali pemeriksaan berturut turut.
- **Neonatus bergejala**, pemeriksaan laboratorium dan pencitraan selain untuk pembuktian COVID-19 juga untuk diagnosis penyakit utamanya. Neonatus dinyatakan tidak menderita COVID-19 bila hasil apus nasofaring tersebut negatif dua kali pemeriksaan berturut turut.

Diagnosis Penyakit utama:

- Infeksi awitan dini COVID-19 (apabila infeksi terjadi dalam 72 jam pasca lahir);
- Infeksi awitan lambat COVID-19 (apabila infeksi terjadi setelah 72 jam pasca lahir)

Tata laksana

Bayi baru lahir dalam keadaan stabil, pasca lahir segera dimandikan untuk mengurangi risiko infeksi.

Inisiasi menyusui dini

- IMD dapat dilakukan bila status ibu adalah **kontak erat** atau **kasus suspek**, dan dapat dipertimbangkan pada ibu dengan status **kasus konfirmasi** (simtomatik ringan /asimtomatik), **DAN** klinis ibu maupun bayi baru lahir dinyatakan **stabil**.
- IMD dilakukan dengan mengutamakan pencegahan penularan COVID-19 yaitu ibu menggunakan APD minimal masker.

Rawat gabung untuk ibu suspek, konfirmasi, *probable* klinis derajat ringan sedang yang mampu mengasuh bayinya sendiri dapat dilakukan bila:

- Fasilitas kesehatan mempunyai kamar rawat gabung perorangan (1 kamar hanya ditempati 1 orang ibu dan bayinya)
- Perawatan harus memenuhi protokol kesehatan ketat, yaitu jarak antara ibu dengan bayi minimal 2 meter. Bayi dapat ditempatkan di inkubator atau *cots* yang dipisahkan dengan tirai.
- Ibu rutin dan disiplin mencuci tangan sebelum dan sesudah memegang bayi.
- Ibu memberlakukan perilaku hidup bersih dan sehat.
- Ibu harus memakai masker bedah
- Ruang rawat gabung memiliki sirkulasi yang baik.
- Lingkungan disekitar ibu juga harus rutin dibersihkan dengan cairan disinfektan.
- Edukasi dan informasi tentang cara penularan virus penyebab COVID-19.

Nutrisi

Terdapat 3 pilihan pemberian nutrisi pada bayi yang lahir dari ibu yang tersangka dan terkonfirmasi COVID-19 (tergantung klinis ibu):

- a. Pilihan pertama, pada kondisi klinis ibu berat sehingga ibu tidak memungkinkan memerah ASI dan/atau terdapat sarana-prasarana fasilitas kesehatan yang memadai. Jika ASI perah atau ASI donor yang layak tidak tersedia, maka pertimbangkan: ibu

susuan (dengan penapisan medis untuk menghindari risiko transmisi penyakit) atau susu formula bayi.

- b. Pilihan kedua, pada kondisi klinis ibu sedang. Keluarga dan tenaga kesehatan memilih mengurangi risiko penularan, mempertahankan kedekatan ibu dan bayi. Pilihan nutrisinya adalah ASI perah. Ibu menerapkan protokol pencegahan infeksi.
- c. Pilihan ketiga, pada kondisi klinis ibu tidak bergejala/ringan dan atau sarana - prasarana terbatas atau tidak memungkinkan perawatan terpisah. Keluarga dan tenaga kesehatan menerima risiko tertular dan menolak pemisahan sementara ibu dan bayi. Pilihan nutrisinya adalah menyusui langsung dengan protokol pencegahan infeksi.

Alur Tata Laksana Neonatus dari Ibu suspek atau terkonfirmasi

