



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). Mohon diterima dengan baik (terlampir)

Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Jakarta, 31 Desember 2021

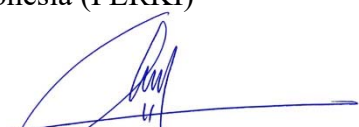
Ketua Umum
Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

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)



Dr. Piprim Basarah Yanuarso, Sp.A(K)

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.
- Varian Omicron yang saat ini menjadi permasalahan di dunia, dikatakan memiliki keunikan oleh karena mutasi pada protein Spike 69-70 sehingga target gen *Spike (S)* menjadi tidak terdeteksi, dikenal sebagai *S Gene Target Failure (SGTF)* atau *S Gene Dropout*, pada PCR. Dengan demikian, upaya untuk menyediakan pemeriksaan PCR di laboratorium yang mampu membaca protein S ini dapat membantu meningkatkan kecurigaan kepada varian Omicron yang dikatakan memiliki kemampuan penularan yang lebih tinggi dibandingkan varian lainnya.

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 antara jam 09.00 sampai jam 15.00
 - 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 minum 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), ATAU
 - Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 400 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU
 - Nirmatrevir/Ritonavir (Paxlovid) (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrevir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari
 - Sesuai dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing
- 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 :
 - 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
 - Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 400 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU
 - Nirmatrevir/Ritonavir (Paxlovid) (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrevir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari, ATAU
 - Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)
 - Sesuai dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing
 - 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 *Intensive Care Unit* (ICU) atau *High Care Unit* (HCU) Rumah Sakit Rujukan
- Indikasi Perawatan intensif COVID-19
 - Penting sekali untuk intervensi lebih dini dan paripurna pasien kritis COVID-19 di perawatan intensif
 - Kriteria perawatan ICU antara lain :
 - Membutuhkan terapi oksigen > 4 liter/menit
 - Gagal napas
 - Sepsis
 - Syok
 - Disfungsi organ akut
 - Pasien yang resiko tinggi perburukan ARDS : umur lebih 65 tahun, demam > 39°C, neutrofilia, limfositopenia, peningkatan petanda disfungsi hepar dan gagal ginjal, peningkatan CRP, PCT dan Ferritin, peningkatan fungsi koagulasi (prothrombin time, fibrinogen dan D dimer)
 - Pada kondisi dimana terjadi keterbatasan ketersediaan ICU, maka perawatan intensif lebih diprioritaskan pada pasien yang memerlukan ventilasi mekanis
- 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
 - 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)
 - Pembatasan resusitasi cairan, terutama pada pasien dengan edema paru.
 - Posisikan pasien sadar dalam posisi tengkurap (*awake prone position*).
- **Terapi oksigen:**
 - Inisiasi terapi oksigen jika ditemukan $\text{SpO}_2 < 93\%$ 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%
 - Tenaga kesehatan harus menggunakan *respirator* (PAPR, N95).
 - Titrasi *flow* secara bertahap 5 – 10 L/menit, diikuti peningkatan fraksi oksigen, jika
 - Frekuensi nafas masih tinggi (≥ 35 x/menit)
 - Target SpO_2 belum tercapai (92 – 96%)
 - *Work of breathing* yang masih meningkat (dyspnea, otot bantu nafas aktif)
 - Kombinasi *Awake Prone Position* + HFNC selama 2 jam 2 kali sehari dapat memperbaiki oksigenasi dan mengurangi kebutuhan akan intubasi pada ARDS ringan hingga sedang.

- Evaluasi pemberian HFNC setiap 1 - 2 jam dengan menggunakan indeks ROX.
- 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.
- 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.
- *De-eskalasi* bertahap pada penyapihan dengan perangkat HFNC, dimulai dengan menurunkan FiO₂ 5-10%/1-2 jam hingga mencapai fraksi 30%, selanjutnya *flow* secara bertahap 5-10 L/1-2 jam) hingga mencapai 25 L.
- Pertimbangkan untuk menggunakan terapi oksigen konvensional ketika *flow* 25 L/menit dan FiO₂ $\leq 40\%$.
- Perlu dipertimbangkan bahwa penggunaan alat HFNC membutuhkan ketersediaan suplai oksigen yang sangat tinggi.

$\text{Indeks ROX} = (\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2) / \text{laju napas}$

- **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%.
 - Titiasi 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)
 - Titiasi 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 < 30 x/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 pelumpuh 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

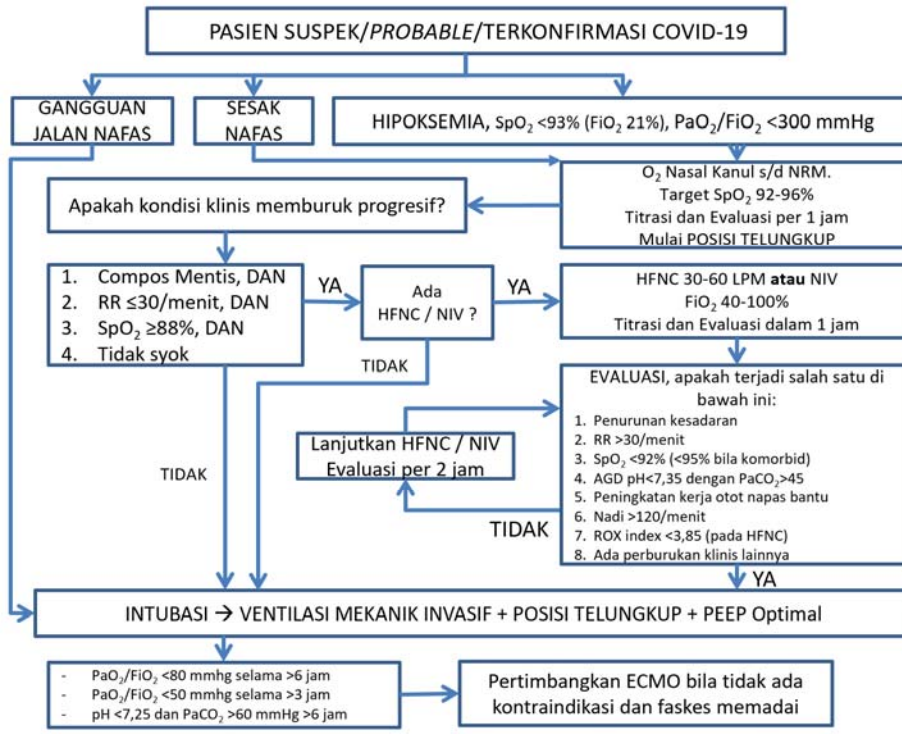
4. Tidak ada ijin informed consent yang sah.
5. Penyakit gagal jantung sistolik kronik
6. Terdapat penyebab yang berpotensi reversibel (edema paru, sumbatan mucus bronkus, *abdominal compartment syndrome*)

Kontraindikasi absolut :

1. *Clinical Frailty Scale* Kategori ≥ 3
2. Ventilasi mekanik > 10 hari
3. Adanya penyakit komorbid yang bermakna :
 - Gagal ginjal kronik stage III
 - Sirosis hepatis
 - Demensia
 - Penyakit neurologis kronis yang tidak memungkinkan rehabilitasi.
 - Keganasan metastase
 - Penyakit paru tahap akhir
 - Diabetes tidak terkontrol dengan disfungsi organ kronik
 - 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
 - Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 400 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU

- Nirmatrevir/Ritonavir (Paxlovid) (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrevir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari, ATAU
- Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)
- Sesuai dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing
- 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 IL-6 ≥ 40 pg/ml dan salah satu penanda biologis di bawah ini:

- D-dimer $\geq 0,7 \mu\text{g/L}$
- Limfosit $< 800 \times 10^9 /\text{L}$
- Ferritin $\geq 700 \mu\text{g/L}$
- Fibrinogen $> 700 \text{ mg/dL}$
- CRP $> 75 \text{ mg/L}$
- Apabila pemeriksaan IL-6 tidak dapat dilakukan maka DPJP dapat mempertimbangkan dengan matang pemberian tocilizumab berdasarkan kondisi klinis ditambah salah satu penanda biologis dibawah ini:
 - D-dimer $\geq 0,7 \mu\text{g/L}$
 - Limfosit $< 800 \times 10^9 /\text{L}$
 - Ferritin $\geq 700 \mu\text{g/L}$
 - Fibrinogen $> 700 \text{ mg/dL}$
 - CRP $> 75 \text{ mg/L}$

- Antivirus

Saat ini terdapat dua obat antivirus yang baru sebagai pilihan sesuai indikasi dan ketersediaan yaitu molnupiravir dan Nirmatrevir/Ritonavir (Paxlovid). Kedua obat ini sudah dipakai sebagai obat antivirus untuk Covid-19 di berbagai negara

- a. Molnupiravir

Molnupiravir merupakan obat antivirus oral yang dikembangkan oleh perusahaan farmasi Merck. Molnupiravir merupakan *prodrug* analog ribonukleosida yang secara cepat dikonversi menjadi senyawa hydroxycytidine di dalam plasma. Gugus trifosfat pada senyawa ini akan berkompetisi dengan RNA polimerase dari virus. Kompetisi ini akan menyebabkan mutasi pada virus yang akan terakumulasi dengan setiap siklus replikasi yang menyebabkan inaktifnya virus. Studi preklinis menunjukkan Molnupiravir memiliki aktivitas antiviral terhadap coronavirus, termasuk SARS-CoV-2 dengan risiko resistensi yang rendah.¹ Studi pada mencit menunjukkan bahwa Molnupiravir dapat menghambat replikasi virus dan menghambat patogenesis penyakit akibat coronavirus. Molnupiravir juga dapat menghalangi secara total transmisi dari hewan yang terinfeksi SARS-CoV-2 kepada hewan yang sehat.²

Studi dilakukan oleh Fischer, dkk yang melibatkan 202 pasien bergejala dan terkonfirmasi COVID-19 melalui PCR. Luaran berupa aktivitas antiviral, keamanan dan tolerabilitas diukur selama 28 hari pasca pemberian Molnupiravir. Pasien yang mendapatkan 800mg Molnupiravir secara bermakna memiliki waktu klirens RNA virus di swab nasofaring yang lebih cepat dibandingkan pasien yang mendapatkan plasebo (median 14 hari dan 27 hari, $p = 0.001$). Pengukuran *viral load* pada hari ke-5 pasca pemberian obat juga menunjukkan *viral load* yang lebih rendah pada kelompok Molnupiravir dibandingkan plasebo. Molnupiravir memiliki keamanan dan tolerabilitas yang baik. Efek samping yang dilaporkan di antaranya adalah nyeri kepala, insomnia dan peningkatan enzim transaminase. Namun efek samping lebih banyak dilaporkan pada kelompok plasebo dibandingkan kelompok Molnupiravir.³ Berdasarkan tinjauan pustaka sistematis yang dilakukan oleh Singh dkk, manfaat Molnupiravir bermakna pada COVID-19 derajat ringan, namun tidak cukup bermakna pada COVID-19 derajat sedang dan berat.⁴ Dosis Molnupiravir adalah 400 mg per 12 jam, selama 5 hari.

- b. Nirmatrevir/Ritonavir (Paxlovid)

Nirmatrevir/Ritonavir adalah obat antivirus oral yang dikembangkan oleh perusahaan farmasi Pfizer. Berdasarkan analisis interim uji klinis fase 2/3 penelitian EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients), Nirmatrevir/Ritonavir secara bermakna mengurangi angka rawat inap dan kematian. Penelitian EPIC-HR merupakan uji klinis teracak, tersamar ganda yang melibatkan pasien COVID-19 rawat jalan yang berisiko tinggi mengalami perburukan dan membutuhkan rawat inap. Studi ini menunjukkan Nirmatrevir/Ritonavir dapat mengurangi risiko perburukan

hingga rawat inap dan kematian sebesar 89% dibandingkan dengan plasebo. Sebanyak 3 dari 389 (0.8%) pasien yang mendapatkan Nirmatrevir/Ritonavir membutuhkan rawat inap tanpa kasus kematian dibandingkan dengan pada grup plasebo yang memiliki 27 dari 385 (7.0 %) pasien yang membutuhkan rawat inap dengan 7 kasus kematian.⁵ Nirmatrevir/Ritonavir (Paxlovid) dalam bentuk sediaan kombo 150 mg/100 mg. Nirmatrevir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari.

- 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 norepinephrine
 - 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/OAC berdasarkan evaluasi DPJP

Infeksi COVID-19 dikaitkan dengan inflamasi dan keadaan protrombotik, dengan peningkatan fibrin, produk degradasi fibrin, fibrinogen, dan D-dimer. Dalam beberapa penelitian, peningkatan penanda tersebut dikaitkan dengan perburukan hasil klinis. Trombosis mikrovaskular dan makrovaskular, khususnya vena (*venous*

thromboembolism/VTE), merupakan manifestasi umum yang ditemukan pada pasien COVID-19, terutama pasien yang dirawat inap dengan derajat berat hingga kritis.

Mekanisme disfungsi koagulasi pada pasien COVID-19 belum diketahui dengan pasti, SARS-CoV-2 tidak memiliki aktivitas prokoagulan intrinsik. Hingga saat ini, belum ada pedoman yang secara definitif merekomendasikan pemilihan, waktu, dosis, dan durasi penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19. Pada pedoman CHEST dan ISTH, terdapat rekomendasi pemilihan antikoagulan berdasarkan fase VTE. Pada fase akut, direkomendasikan untuk menggunakan antikoagulan parenteral yang bekerja cepat, seperti UFH, LMWH atau fondaparinuks. Penggunaan LMWH dan fondaparinuks lebih diutamakan karena memiliki risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan UFH. *Direct acting oral anticoagulant* (DOAC), seperti rivaroksaban, juga direkomendasikan untuk penggunaan jangka panjang di atas 10 hari. Penggunaan antikoagulan dapat menurunkan VTE hingga 95%, namun risiko perdarahan akibat obat tersebut harus diperhatikan.

Pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 derajat ringan dengan komorbid dan memerlukan rawat inap harus didasarkan pada penilaian dokter dengan mempertimbangkan faktor risiko trombotik pada pasien tersebut. Pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat yang dirawat inap, direkomendasikan untuk diberikan antikoagulan profilaksis jika tidak terdapat kontraindikasi, misalnya perdarahan aktif atau trombositopenia berat. Penilaian risiko perdarahan dapat menggunakan skor IMPROVE .

Jika tidak terdapat kontraindikasi absolut atau relatif pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat yang dirawat inap (misalnya perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau *heparin-induced thrombocytopenia*, riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit $>25.000/\text{mm}^3$, gangguan hati berat), pemberian antikoagulan profilaksis berupa LMWH atau UFH dapat dipertimbangkan. Dosis profilaksis *intermediate* LMWH juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan derajat kritis.

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

Penggunaan tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 setelah dirawat inap masih menjadi perdebatan para ahli. Keputusan pemberian antikoagulan untuk profilaksis pasca rawat inap harus dilakukan secara individual. Pasien dengan gejala sedang hingga berat dapat diberikan antikoagulan profilaksis, seperti golongan DOAC, berdasarkan pertimbangan dokter terhadap risiko terjadinya VTE, termasuk penurunan mobilitas, perdarahan dan kelayakan pasien. Berikut adalah kriteria yang dapat digunakan untuk penetapan pemberian antikoagulan profilaksis :

1. Nilai IMPROVE VTE yang dimodifikasi (MIV) ≥ 4 (Lihat Tabel IMPROVE)
2. MIV ≥ 2 dengan nilai D-Dimer > 2 kali batas atas rentang normal;
3. usia ≥ 75 tahun;
4. usia > 60 tahun dengan nilai D-Dimer > 2 kali batas atas rentang normal; atau
5. usia 40-60 tahun dengan nilai D-Dimer > 2 kali batas atas rentang normal dan ada riwayat VTE atau keganasan.

Tabel . IMPROVE VTE yang dimodifikasi (MIV)²⁴

Faktor Risiko	Poin
Riwayat VTE	3
Trombofilia	2
Sedang mengalami paralisis atau paresis tungkai bawah	2
Riwayat kanker	2
Dirawat di ICU/CCU	1
Imobilisasi ≥ 1 hari	1
Usia ≥ 60 tahun	1

CCU: Critical Care Unit; ICU: Intensive care unit; IMPROVE: International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism; VTE: Venous Thrombotic Events

Pemberian antikoagulan di Indonesia harus mempertimbangkan kondisi klinis dan ketersediaan obat.

a. HEPARIN

Cairan injeksi 5.000 IU/mL (Heparin Sodium)

Untuk COVID-19:

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, heparin dapat dipertimbangkan untuk tromboprolifaksis pada:

- a) Pasien COVID-19 derajat sedang atau berat rawat inap.
- b) Pasien COVID-19 derajat kritis rawat di ICU atau *post-ICU* sesuai kriteria sebagai berikut:
 - i. Kriteria inklusi
 - Pasien terkonfirmasi COVID-19 atau pasien suspek atau *probable* yang membutuhkan perawatan ICU dan/atau setelah dipindahkan dari perawatan ICU.
 - Trombosit $>25.000/\text{mm}^3$.
 - ii. Kriteria eksklusi
 - Jumlah trombosit $<25.000/\text{mm}^3$ atau memiliki manifestasi perdarahan.
 - Pasien bedah saraf atau memiliki perdarahan aktif

Kontraindikasi:

Perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau *heparin-induced thrombocytopenia*, riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit $>25.000/\text{mm}^3$, gangguan hati berat, hemofilia, endokarditis bakterial, ulkus peptikum, hipertensi, *jaundice*, ancaman keguguran (*threatened abortion*), dan bedah mayor pada otak, sumsum tulang belakang dan mata

Dosis :Berdasarkan *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th Ed: ACCP Guidelines*

Heparin diberikan untuk indikasi VTE secara infus kontinyu atau injeksi subkutan.¹⁵⁵

- a) Pemberian injeksi subkutan
 - i. Dosis rendah: 5.000 IU tiap 12 jam
 - ii. Dosis sedang: 12.500 IU atau 15.000 IU tiap 12 jam
- b) Pemberian infus kontinyu
 - i. Dosis awal 80 IU/kg BB dengan bolus dilanjutkan dengan 18 IU/kg BB secara infus; atau
 - ii. Dosis awal 5.000 IU dilanjutkan dengan infus kontinyu 32.000 IU per hari
- c) Heparin diberikan untuk kondisi *acute coronary syndrome*:
 - i. Bolus 60-70 IU/kg (maksimal 5.000 IU) dilanjutkan dengan infus 12-15 IU/kg per jam (maksimal 1.000 IU per jam)
 - ii. Dosis lebih rendah disarankan jika heparin diberikan bersama dengan agen fibrinolitik, yaitu bolus 60 IU/kg (maksimal 4.000 IU) dilanjutkan dengan infus 12 IU/kg per jam (maksimal 1.000 IU per jam)

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis heparin untuk tromboprolifaksis, yaitu:

- a) Pasien COVID-19 derajat sedang atau berat yang dirawat inap
LMWH dosis standar 1x0,4 cc subkutan atau UFH 5.000 unit 2x sehari secara subkutan dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 sedang/berat yang dirawat di rumah sakit.

b. ENOKSAPARIN

Injeksi 2000 anti-Xa IU/0,2 mL (20 mg), 4000 anti-Xa IU/0,4 mL (40 mg), 6000 anti-Xa IU/0,6 mL (60 mg) (subkutan)

Untuk COVID-19:

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, enoksaparin dapat dipertimbangkan untuk tromboprolifaksis pada:

- a) Pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis yang dirawat inap.
- b) Pasien COVID-19 derajat kritis yang dirawat di ICU atau *post-ICU*.
- c) Pasien COVID-19 ringan yang dirawat karena indikasi klinis lain (memiliki penyakit komorbid/kondisi yang harus diawasi), pemberian antikoagulan profilaksis berdasarkan pada penilaian faktor risiko trombotik oleh dokter yang merawat.⁹

1) Kontraindikasi

- a) Hipersensitivitas terhadap enoksaparin, heparin, atau turunan heparin termasuk LMWH lainnya
- b) Riwayat trombositopenia dengan enoksaparin atau heparin lainnya, baik disebabkan oleh UFH atau LMWH
- c) Riwayat immune mediated heparin-induced thrombocytopenia (HIT) dalam 100 hari terakhir atau adanya sirkulasi antibodi
- d) Gangguan hemoragik atau kecenderungan perdarahan dengan gangguan hemostasis (pengecualian untuk kontraindikasi ini dapat berupa koagulasi intravaskular diseminata, apabila tidak berkaitan dengan terapi heparin)

- e) Pendarahan aktif
- f) Endokarditis akut
- g) Gagal ginjal berat (CrCl <30 ml/menit), kecuali dialisis dengan kasus spesial. Dalam kasus ini, gunakan UFH.
- h) Enoksaparin tidak direkomendasikan untuk gagal ginjal derajat ringan sampai sedang dengan CrCl >30 dan <60 ml/menit
- i) Stroke hemoragik
- j) Hipertensi arterial yang tidak terkontrol
- k) Jumlah trombosit <25.000/mm³
- l) Gangguan hati berat

2) Dosis

Dosis enoksaparin untuk tromboprolifaksis berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes:

- a) Pasien COVID-19 derajat sedang atau berat yang dirawat inap
LMWH dosis standar 1x0,4 cc subkutan atau UFH 5.000 unit 2x sehari secara subkutan dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 sedang/berat yang dirawat di rumah sakit.
- b) Pasien Kritis
 - i. Dosis *intermediate* (2x0,4 cc, *low-intensity heparin infusion*)
 - ii. Dosis penggunaan antikoagulan pada pasien kritis sebagaimana dengan heparin

c. RIVAROKSABAN

Tablet salut selaput 10 mg, 15 mg dan 20 mg

Sebagai Obat Uji untuk COVID-19:

Belum ada hasil studi RCT untuk mengetahui efikasi rivaroksaban pada pasien COVID-19.

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Mengacu pada *Guidelines* CHEST 2020, DOAC atau rivaroksaban dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 yang mengalami komplikasi tromboemboli vena (trombosis vena dalam atau emboli paru) dengan kondisi klinis yang stabil dan tidak mendapatkan terapi atau obat yang potensial berinteraksi dengan rivaroksaban, atau pada pasien pasca perawatan COVID-19 yang masih memerlukan terapi antikoagulan lebih lanjut.

d. FONDAPARINUKS

Injeksi 2,5 mg/0,5 mL; 7,5 mg/0,6 mL

Beberapa uji klinik RCT untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan fondaparinuks sebagai tromboprolifaksis pada pasien COVID-19 masih berjalan dan hasilnya belum dipublikasikan. Meskipun datanya masih terbatas, penggunaan fondaparinuks telah mendapatkan rekomendasi dari CHEST dan *American Society of Hematology* sebagai berikut:

- a) CHEST: LMWH atau fondaparinuks dapat digunakan untuk tromboprolifaksis atau pengobatan pada pasien COVID-19 rawat inap dengan DVT atau emboli paru yang

stabil secara hemodinamik. Panel CHEST lebih merekomendasikan LMWH atau fondaparinuks dibandingkan dengan UFH atau DOAC.

- b) *American Society of Hematology*: Seluruh pasien dengan COVID-19 harus menerima tromboprofilaksis farmakologis dengan LMWH atau fondaparinuks (dibandingkan dengan UFH untuk mengurangi kontak), kecuali terdapat peningkatan risiko perdarahan. Jika terdapat riwayat *heparin-induced thrombocytopenia*, gunakan fondaparinuks. Jika antikoagulan dikontraindikasikan atau tidak tersedia, gunakan tromboprofilaksis mekanis (misalnya *pneumatic compression devices*). Pasien COVID-19 kondisi serius tidak dianjurkan diberikan antikoagulan empiris (misalnya dalam keadaan VTE belum terkonfirmasi).

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, fondaparinuks dosis standar dapat diberikan sebagai tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 yang dirawat, tapi tidak disarankan pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis karena pada kondisi pasien yang tidak stabil sering didapatkan gangguan ginjal.

Dosis: Untuk COVID-19

Tromboprofilaksis: fondaparinuks dosis standar 1 x 2.5 mg.

TERAPI ATAU TINDAKAN TAMBAHAN LAIN

a. 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.

b. Antibodi monoklonal lainnya

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 :

- a. 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.
- b. Bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1.400 mg
- c. Sotrovimab
Sotrovimab sudah mendapat izin 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.
- d. Vilobelimab
Di Indonesia, uji klinis antibodi monoklonal vilobelimab sedang dilakukan di 10 rumah sakit di Indonesia.
- e. 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.

c. 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.

d. 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. Masih sedikit data yang mendukung pemberian IVIG pada pasien Covid-19. Namun DPJP masih dapat memberikan dengan pertimbangan khusus.

Pada pasien anak dengan MISC pemberian kombinasi IVIG dengan kortikosteroid merupakan pilihan terapi.

e. 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: *mucuous 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.

f. 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 memberikan 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.

Pada beberapa negara yang mempertimbangkan jadwal vaksinasi heterolog, WHO menyusun rekomendasi sebagai berikut bergantung pada ketersediaan produk vaksin:

- Vaksin inaktif diberikan sebagai dosis pertama lalu mempertimbangkan pemberian vaksin mRNA atau vaksin vektor viral untuk dosis selanjutnya.
- Vaksin vektor viral diberikan sebagai dosis pertama lalu mempertimbangkan pemberian vaksin mRNA sebagai dosis selanjutnya.
- Vaksin mRNA diberikan sebagai dosis pertama lalu mempertimbangkan pemberian vaksin vektor viral sebagai dosis selanjutnya.

Vaksin COVID-19 yang sudah disetujui FDA dapat digunakan sebagai vaksin *booster* disamping produk vaksin yang digunakan sebagai vaksin primer. Pada dewasa ≥ 18 tahun, jika produk vaksin heterolog digunakan sebagai dosis *booster*, interval pemberian sebaiknya mengikuti rekomendasi interval vaksin primer. Sebagai contoh, individu yang menerima dosis tunggal vaksin Janssen dapat menerima vaksin *booster* mRNA setidaknya 2 bulan (8 minggu) kemudian. Di kasus lain, individu yang menerima vaksin primer mRNA dapat menerima vaksin *booster* Janssen setidaknya 6 bulan kemudian. Pada individu yang menerima vaksin mRNA sebagai vaksin primer sebaiknya menerima dosis

tunggal vaksin *booster* (Pfizer-BioNTech, Moderna, atau Janssen) setidaknya 6 bulan setelah melengkapi dosis vaksin primer.

8. KRITERIA SELESAI ISOLASI, SEMBUH, DAN PEMULANGAN

- **Kriteria Selesai Isolasi:**

Kriteria pasien konfirmasi yang dinyatakan selesai isolasi, sebagai berikut:

- a. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik)
Pasien konfirmasi asimtomatik tidak dilakukan pemeriksaan *follow up* RT-PCR. Dinyatakan selesai isolasi apabila sudah menjalani isolasi mandiri selama 10 hari sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi.
- b. Kasus konfirmasi dengan gejala ringan dan gejala sedang
Pasien konfirmasi dengan gejala ringan dan gejala sedang tidak dilakukan pemeriksaan *follow up* RT-PCR. Dinyatakan selesai isolasi harus dihitung 10 hari sejak tanggal onset dengan ditambah minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.
- c. Pada kasus konfirmasi gejala sedang dengan komorbid dan/atau yang kemungkinan berpotensi terjadi perburukan dapat dilakukan evaluasi ulang dengan RT-PCR.
- d. Kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit
 - Kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit dinyatakan selesai isolasi apabila telah mendapatkan hasil pemeriksaan *follow up* RT-PCR 1 kali negatif ditambah minimal 3 hari tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.
 - Dalam hal pemeriksaan *follow up* RT-PCR tidak dapat dilakukan, maka pasien kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit yang sudah menjalani isolasi selama 10 hari sejak onset dengan ditambah minimal 3 hari tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan, dinyatakan selesai isolasi, dan dapat dialihrawat non isolasi atau dipulangkan.

Sebagai contoh:

- Jika seorang pasien memiliki **gejala selama 2 hari**, maka pasien dapat keluar dari ruang isolasi setelah 10 hari + 3 hari = **13 hari** dari tanggal pertama kali muncul gejala atau onset gejala
- Jika seorang pasien dengan **gejala selama 14 hari**, maka pasien dapat keluar dari ruang isolasi setelah 14 hari + 3 hari = **17 hari** setelah tanggal pertama kali onset gejala
- Jika seorang pasien dengan **gejala selama 30 hari**, maka pasien dapat keluar ruang isolasi setelah 30 hari + 3 hari = **33 hari** setelah tanggal pertama kali onset gejala

- **Kriteria Sembuh:**

Pasien konfirmasi tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat/kritis dinyatakan sembuh apabila telah memenuhi kriteria selesai isolasi dan dikeluarkan

surat pernyataan selesai pemantauan, berdasarkan penilaian dokter di fasyankes tempat dilakukan pemantauan atau oleh DPJP.

Pasien konfirmasi dengan gejala berat/kritis dimungkinkan memiliki hasil pemeriksaan *follow up* RT-PCR persisten positif, karena pemeriksaan RT-PCR masih dapat mendeteksi bagian tubuh virus COVID-19 walaupun virus sudah tidak aktif lagi (tidak menularkan lagi). Terhadap pasien tersebut, maka penentuan sembuh berdasarkan hasil assessmen yang dilakukan oleh DPJP.

- **Kriteria pemulangan:**

Pasien dapat dipulangkan dari perawatan di rumah sakit, bila memenuhi kriteria selesai isolasi dan memenuhi kriteria klinis sebagai berikut:

1. Hasil kajian klinis menyeluruh termasuk diantaranya gambaran radiologis menunjukkan perbaikan, pemeriksaan darah menunjukkan perbaikan, yang dilakukan oleh DPJP menyatakan pasien diperbolehkan untuk pulang.
2. Tidak ada tindakan/perawatan yang dibutuhkan oleh pasien, baik terkait sakit COVID-19 ataupun masalah kesehatan lain yang dialami pasien.

DPJP perlu mempertimbangkan waktu kunjungan kembali pasien dalam rangka masa pemulihan. Khusus pasien konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang sudah dipulangkan tetap melakukan isolasi mandiri minimal 7 hari dalam rangka pemulihan dan kewaspadaan terhadap munculnya gejala COVID-19, dan secara konsisten menerapkan protokol kesehatan.

Catatan :

Bagi daerah yang memiliki fasilitas pemeriksaan PCR yang memadai, WHO masih memberikan persetujuan kriteria sembuh berdasarkan hasil PCR Coronavirus SARS-CoV-2 dari swab hidung/tenggorok/aspirat saluran napas 2 kali berturut-turut negatif dalam selang waktu > 24 jam. Namun, ketentuan ini dapat dipakai bilamana memungkinkan terutama dengan mempertimbangkan faktor pembiayaan

9. PERSISTEN POSITIF COVID-19

Persisten positif pada COVID-19 ditemukan pada pasien yang sudah mengalami perbaikan kondisi pasca terdiagnosis COVID-19 namun hasil pemeriksaan RT-PCR tidak konversi menjadi negatif, atau dalam kata lain alat RT-PCR masih dapat mendeteksi virus dari spesimen pasien. Beberapa hipotesis menyatakan bahwa hasil persisten positif disebabkan oleh alat yang masih mendeteksi komponen-komponen virus yang sudah inaktif. Beberapa penelitian menemukan bahwa pasien yang sudah tidak menunjukkan gejala bahkan masih memperlihatkan hasil positif pada RT-PCR dalam beberapa minggu setelah gejala hilang. Penelitian oleh Li dkk di Korea menemukan bahwa pada pasien yang sudah bebas gejala, RT PCR masih menunjukkan hasil positif hingga 12 minggu setelah gejala hilang akibat masih adanya sisa-sisa virus itu sendiri. Cento dkk. mendapatkan bahwa hasil persisten positif masih bisa didapatkan seseorang hingga hari ke 60 setelah selesai perawatan. Penelitian ini juga memperlihatkan bahwa walaupun terjadi persisten positif, didapatkan bahwa *viral load* yang terdeteksi semakin lama semakin berkurang.

Berdasarkan hal tersebut, maka penentuan selesai rawat seorang pasien sangat bergantung dari penilaian klinis oleh dokter yang dibantu dengan RT-PCR yang dilakukan sebagai penunjang. Pasien dengan positif persisten dengan *viral load* yang rendah tetap diwarankan untuk isolasi mandiri dan menjalankan protokol kesehatan hingga hasil RT-PCR konversi.

10. KASUS REINFEKSI

Beberapa penelitian melaporkan adanya kasus reinfeksi COVID-19. Selang waktu terjadinya reinfeksi sangat bervariasi, mulai dari beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah dinyatakan sembuh. Mekanisme reinfeksi masih belum diketahui lebih lanjut. Terdapat laporan yang menyatakan bahwa kasus reinfeksi terjadi karena ada dua virus dengan tipe yang berbeda yang menginfeksi seseorang, dimana hal ini sudah dibuktikan dengan analisis genom. Walaupun begitu tidak menutup kemungkinan terjadinya kasus reinfeksi dengan tipe virus yang sama. Terdapat setidaknya tiga hipotesis lebih lanjut mengenai kasus reinfeksi, antara lain *viral load* yang lebih tinggi pada infeksi kedua, kemungkinan etiologi virus yang lebih virulen pada infeksi kedua, serta peningkatan respon imun tertentu akibat adanya sel imun yang melemah akibat virus yang menginfeksi dengan media berupa antibodi. Mekanisme ini serupa dengan kasus betacoronavirus yang akhirnya dapat menyebabkan sindrom pernafasan akut yang parah.

11. FENOMENA LONG COVID-19

Pada keadaan normal, seorang pasien COVID-19 akan mengalami perbaikan kondisi setelah 2-6 minggu setelah terinfeksi. Panduan Praktik Klinik Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PPK PDPI) menggunakan istilah Sindroma Pernapasan Pasca-COVID-19 untuk merujuk kepada gangguan paru dan pernapasan yang menetap ≥ 4 minggu sejak awitan gejala COVID-19. Terdapat beberapa istilah lain seperti *post-acute* COVID-19, *sequelae post-acute* COVID-19, dan sindrom kronik COVID. Faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya *long* COVID antara lain perempuan, usia > 50 tahun, terdapat > 5 gejala selama infeksi akut, membutuhkan perawatan di rumah sakit, terdapat gejala kelelahan, nyeri kepala, *dyspnea*, suara serak, dan mialgia.

Tanda dan gejala long COVID dapat dikelompokkan menjadi dua pola keluhan, yaitu:

- Kelelahan (*fatigue*), nyeri kepala, dan gejala saluran napas atas (sesak napas, nyeri tenggorokan, batuk persisten, dan anosmia)
- Keluhan multisistem, meliputi demam dan gejala pencernaan seperti diare

Pendekatan diagnosis yang dapat dilakukan berupa:

- Anamnesis: riwayat infeksi akut COVID-19, terkonfirmasi maupun suspek, keluhan saat ini, onset dan durasi keluhan pasca COVID-19, riwayat komorbid dan penyakit lainnya
- Pemeriksaan fisis: perhatikan tanda-tanda bahaya seperti hipoksemia atau desaturasi, nyeri dada kardiak
- Pemeriksaan penunjang: pemeriksaan darah lengkap, fungsi ginjal, fungsi hati, elektrolit, penanda inflamasi, elektrokardiogram (EKG), dan foto toraks polos

Beberapa tata laksana yang dapat diberikan di layanan primer antara lain:

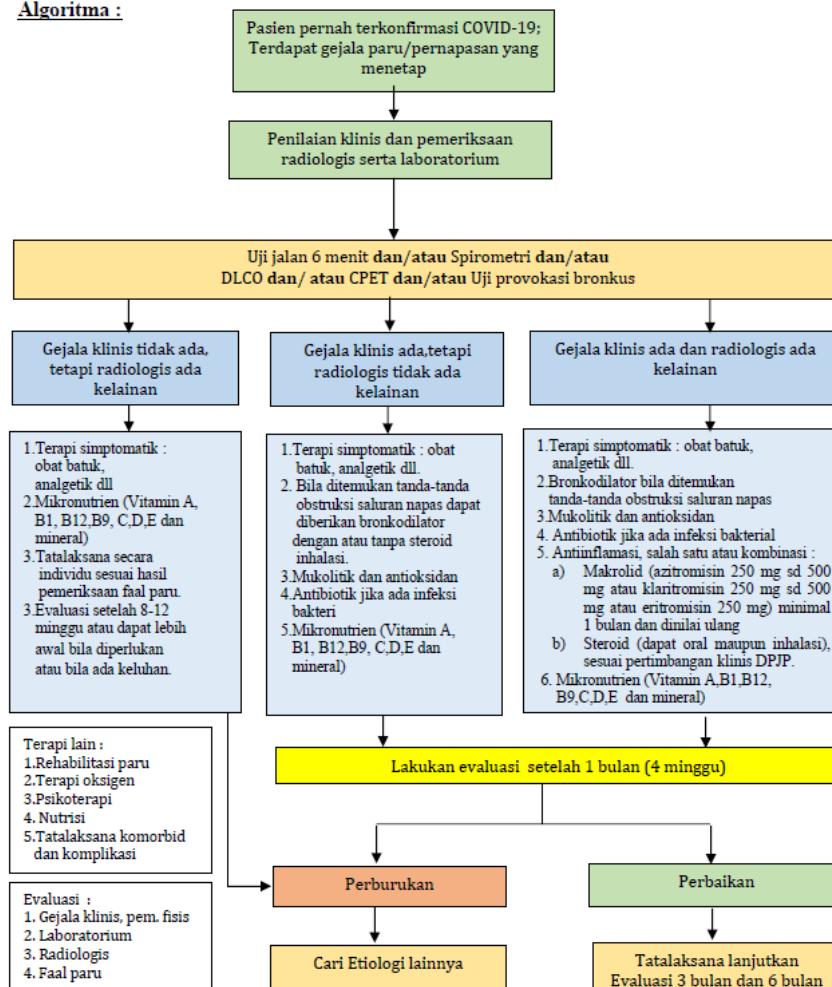
- Tata laksana medikamentosa, yaitu antibiotik bila terdapat infeksi sekunder maupun terapi simptomatik lainnya.
- Bimbingan manajemen mandiri keluhan, termasuk menentukan target realistis untuk perbaikan keluhan, menghubungkan dengan *support group*, dan kontak untuk konsultasi lebih lanjut.
- Manajemen optimal untuk penyakit penyerta.
- Bimbingan dan perencanaan rehabilitasi.

Manajemen long COVID memerlukan pendekatan multidisiplin dan rujukan spesialisik. Beberapa manajemen tata laksana terkait keluhan Long COVID antara lain

- Sindroma pernapasan pasca-COVID-19

Manajemen dilakukan berdasarkan kondisi pasien yang dibedakan menjadi: (a) tidak ada gejala klinis, ada kelainan radiologis; (b) ada gejala klinis, tidak ada kelainan radiologis; (c) ada gejala klinis dan kelainan radiologis). Tata laksana meliputi farmakologis, terapi oksigen, terapi nutrisi, psikoterapi, serta rehabilitasi. Algoritma manajemen sesuai keluhan dapat dilihat pada bagan berikut:

Algoritma :



Evaluasi pasca tata laksana meliputi pemeriksaan laboratorium, radiologi, serta fungsi paru; dan pemeriksaan lainnya yang diperlukan. Fokus evaluasi adalah untuk menilai perbaikan dari kerusakan parenkim paru akibat infeksi COVID-19. Pada kondisi *post-COVID-19 inflammatory lung disease*, dapat diberikan kortikosteroid. Sementara itu, terapi antifibrotic paru pasca infeksi, masih dalam penelitian.

12. RANGKUMAN TERAPI DAN ALGORITMA

Rangkuman terapi COVID-19 dapat dilihat pada tabel 4 berikut, algoritma penanganan pada gambar 3 serta alur penatalaksanaan pasien COVID-19 pada gambar 4.

Tabel 2. Pilihan terapi dan rencana pemeriksaan untuk pasien terkonfirmasi

Klasifikasi (WHO)	Pemeriksaan	Antiviral	Anti-inflamasi	Vitamin & Suplemen
Ringan	DPL, Swab PCR	Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrevir/Ritonavir		Vitamin C Vitamin D
Sedang	DPL, PCR, AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, k/p NT proBNP, XRay Thorax (k/p CT scan)	Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrevir/Ritonavir ATAU Remdesivir		Vitamin C Vitamin D
Berat	DPL, PCR, seri AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, APTT, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, k/p NT proBNP, k/p CK-CKMB, CT scan	Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrevir/Ritonavir ATAU Remdesivir	Kortikosteroid Tocilizumab	Vitamin C Vitamin D Vitamin B1
Kritis		Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrevir/Ritonavir ATAU Remdesivir	Kortikosteroid Tocilizumab	Vitamin C Vitamin D Vitamin B1

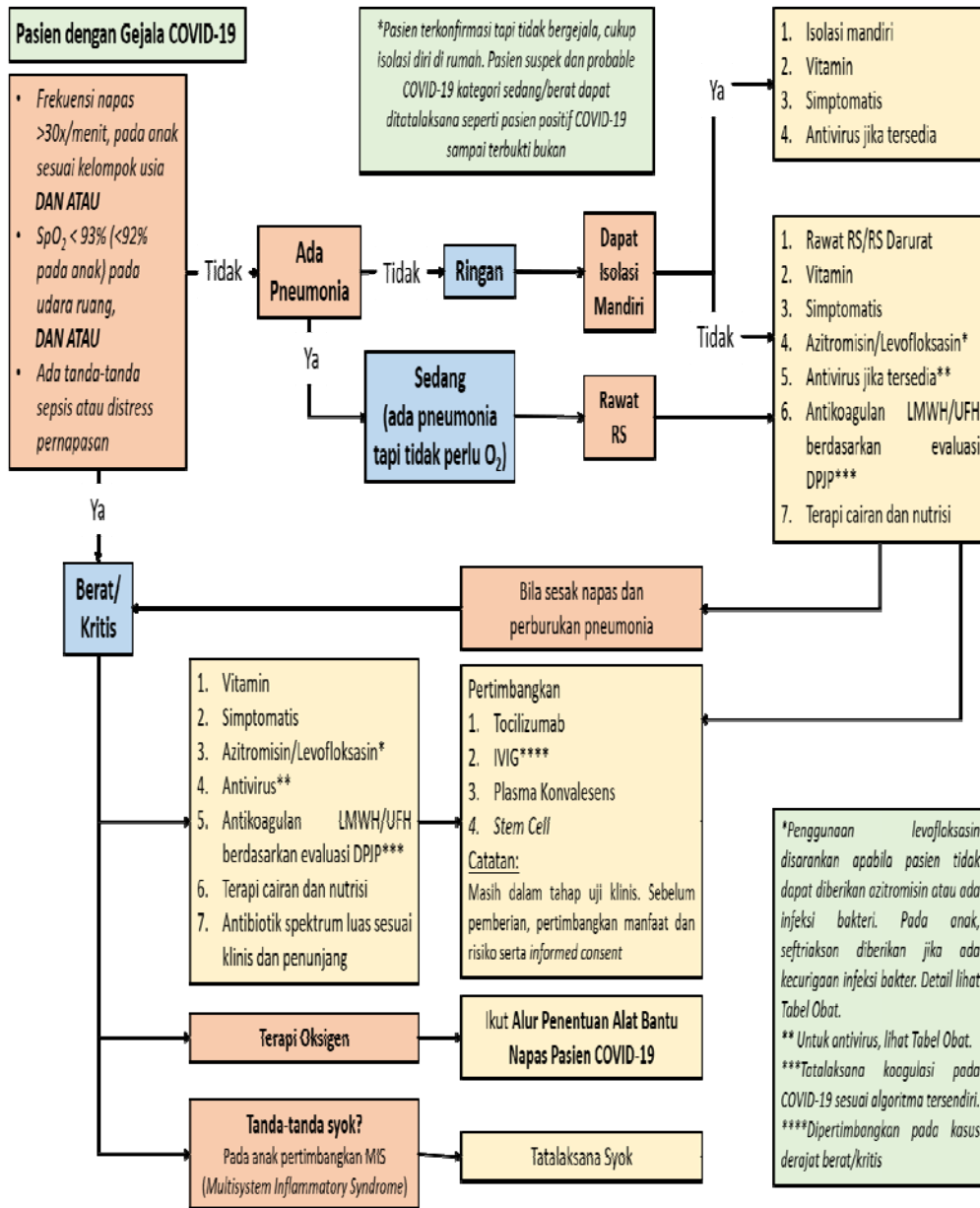
Tabel 3. Pilihan terapi lain sesuai indikasi atau dalam uji klinis

Jenis Obat	Contoh Obat
Simptomatik	- Parasetamol - N-Asetilsistein - Obat batuk hitam - Obat simptomatik lain sesuai keluhan
Antiviral	- Anti virus influenza
Antibodi monoklonal*	- Anti C5a / Vilobelimab (dalam tahap uji klinis) - Kombinasi Carisivimab dan Imdevimab - Kombinasi Bamlanivimab + Etesevimab (dalam tahap uji klinis) - Kombinasi Baricitinib + Remdesivir (dalam tahap uji klinis)

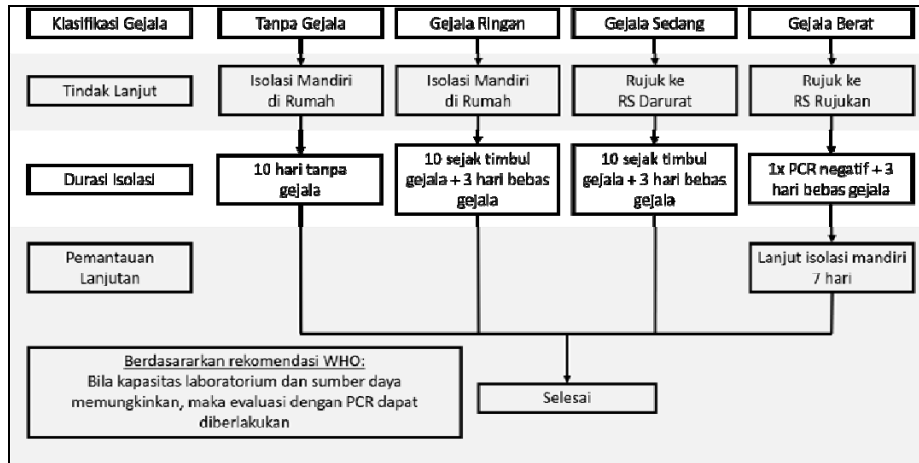
*Terapi tambahan selain simptomatik disarankan hanya diberikan salah satu sesuai indikasi

Keterangan :

- Ringkasan kombinasi pilihan obat dapat dilihat pada tabel 2
- Untuk anak dosis harap disesuaikan
- Vitamin C diberikan dengan dosis tertinggi sesuai dengan ketersediaan di rumah sakit
- Oseltamivir diberikan terutama bila diduga ada infeksi karena influenza
- Favipiravir (Avigan) tidak boleh diberikan pada wanita hamil atau yang merencanakan kehamilan. Dan harus diperhatikan penggunaannya pada pasien dengan gangguan fungsi hati berat.
- Klorokuin fosfat, hidroksiklorokuin, dan kombinasi lopinavir + ritonavir (Aluvia) sudah tidak digunakan lagi di Indonesia karena *emergency use authoriazation (EUA)* dari BPOM telah dicabut. Obat-obatan ini hanya digunakan dalam keadaan tidak ada obat antiviral lain yang tersedia.
- Algoritma penanganan pasien COVID-19 dapat dilihat pada gambar 3



Gambar 3. Algoritma penanganan pasien COVID-19



Gambar 4. Rangkuman alur penatalaksanaan pasien COVID-19 berdasarkan beratnya kasus

Obat Covid-19 Bayi, Anak dan Remaja

Nama obat	Indikasi	Dosis
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 konfirmasi klinis sedang dengan komorbid • COVID-19 konfirmasi klinis berat • COVID konfirmasi dengan komorbiditas/immunocompromais • MISC dengan RT PCR positif • Pasien COVID-19 rawat inap usia ≥ 12 tahun dengan berat badan ≥ 40 kg (FDA) • Pasien rawat inap tersangka COVID-19 / terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan hasil lab dengan berat badan $\geq 3,5$ kg, dengan persetujuan penggunaan dalam kondisi darurat (<i>emergency use authorization</i> - EUA) 	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 3,5$ hingga < 40 kg: 5 mg/kg intravenous (IV) loading dose pada hari 1, dilanjutkan dengan 2.5 mg/kg IV setiap 24 jam • ≥ 40 kg : 200 mg IV loading dose pada hari 1 dilanjutkan dengan 100 mg IV setiap 24 jam <p>Drip selama 30-120 menit</p>
Favipiravir	<ul style="list-style-type: none"> • Alternatif bila Remdesivir tidak tersedia • COVID-19 terkonfirmasi derajat ringan-sedang dengan komorbiditas/immunokompromais 	<ul style="list-style-type: none"> • 10-15 kg: H1 500 mg, hari selanjutnya 200 mg tiap 8 jam • 16-21 kg: H1 800 mg, hari selanjutnya 400 mg tiap 12 jam • 22-35 kg: H1 1200 mg, hari selanjutnya 600 mg tiap 12 jam • Di atas 35 kg: H1 2x1600 mg, hari selanjutnya 600 mg tiap 12 jam
Oseltamivir	Jika dicurigai koinfeksi dengan Influenza	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 tahun : 3 mg/kg/dosis setiap 12 jam • > 1 tahun <ul style="list-style-type: none"> • BB < 15 kg : 30 mg tiap 12 jam • BB 15-23 kg : 45 mg tiap 12 jam • BB 23-40 mg : 60 mg tiap 12 jam • BB > 40 kg : 75 mg tiap 12 jam
Paxlovid™ (nirmatlevir, ritonavir)	EUA oleh FDA: Pasien COVID-19 usia ≥ 12 tahun dengan berat badan ≥ 40 kg dengan hasil tes SARS-CoV-2 positif dan memiliki risiko tinggi progresi menjadi derajat berat, termasuk rawat inap dan kematian	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg nirmatrelvir (150 mg @ 2 tablet) dengan 100 mg ritonavir (100 mg @ 1 tablet), ketiga tablet diminum bersamaan sebanyak 2 kali sehari selama 5 hari. • Dosis penyesuaian untuk gangguan ginjal sedang (eGFR ≥ 30 hingga < 60 mL/min/1,73 m²): • 150 mg nirmatrelvir (150 mg @ 1 tablet) dengan 100 mg ritonavir (100 mg @ 1 tablet), kedua tablet diminum bersamaan 2 kali sehari selama 5 hari.

Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 rawat inap usia 2 tahun ke atas yang mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik dan membutuhkan oksigen suportif, ventilasi mekanik invasif maupun noninvasif, atau <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> (ECMO) • Pemberian tocilizumab HARUS disertai pemberian dexamethasone (NIH, 2021) • COVID konfirmasi berat atau MISC yang refrakter dengan terapi standard ATAU COVID berat atau MISC dengan peningkatan IL-6 	<ul style="list-style-type: none"> • < 30 kg: 12 mg/kg IV dalam infus 60 menit dosis tunggal • ≥ 30 kg: 8 mg/kg IV in dalam infus 60 menit dosis tunggal (max. 800 mg per infus) • Infant: 8 mg/kgBB/dosis IV, dosis tunggal • Bila tanda dan gejala klinis memburuk atau tidak membaik boleh diulang ≥ 8 jam setelah pemberian dosis awal. •
Bamlanivimab-Etesevimab	Pasien COVID-19 pada pasien anak, termasuk neonatus dengan berat minimal 1 kg, dengan hasil tes virus SARS-COV-2 positif, dan yang berisiko tinggi untuk berkembang menjadi penyakit COVID-19 berat, termasuk rawat inap atau kematian. (FDA dengan persetujuan penggunaan dalam kondisi darurat/EUA)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 hingga 12 kg: Bamlanivimab 12 mg/kg dan etesevimab 24 mg/kg- • >12 hingga 20 kg: Bamlanivimab 175 mg dan etesevimab 350 mg- • >20 hingga <40 kg: Bamlanivimab 350 mg dan etesevimab 700 mg- • ≥40 kg: Bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1400 mg
Baracitinib	EUA oleh FDA: Pasien COVID-19 rawat inap ≥ 2 tahun yang membutuhkan terapi oksigen suportif atau ventilasi mekanik atau <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> (ECMO)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 sampai < 9 tahun: 2 mg 1x/hari PO • ≥ 9 tahun: 4 mg 1x/hari PO <p>Dosis penyesuaian:</p> <p>1. Hasil lab anormal:</p> <p>eGFR</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 15 mL/min/1,73 m²: tidak direkomendasikan • 15 - <30 mL/min/1,73 m²: 2 - < 9 tahun: tidak direkomendasikan, ≥ 9 tahun: 1 mg 1x/hari • 30 - <60 mL/min/1,73 m²: 2 - <9 tahun: 1 mg 1x/hari, ≥ 9 tahun: 2 mg 1x/hari • ≥60 mL/min/1,73 m²: 2 - <9 tahun: 2 mg 1x/hari, ≥ 9 tahun: 4 mg 1x/hari <p>Absolute lymphocyte count (ALC) < 200 sel/μL: pertimbangkan stop hingga ALC ≥ 200 sel/μL ≥ 200 sel/μL: dosis tetap</p> <p>Absolute neutrophile count (ANC) < 500 sel/μL: pertimbangkan stop hingga ANC ≥ 500 sel/μL ≥ 500 sel/μL: dosis tetap</p>

		<p>Aminotransferase Bila ada peningkatan AST atau ALT dan dicurigai ada drug-induced liver injury (DILI), penggunaan baricitinib distop hingga DILI dieksklusi</p> <p>2. Penggunaan obat lain Strong OAT3 inhibitors (contoh: probenecid):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dosis awal baricitinib 4 mg 1x/hari → turun menjadi 2 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 2 mg 1x/hari → turun menjadi 1 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 1mg 1x/hari → pertimbangkan stop probenecid
IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 terkonfirmasi berat kritis • MIS-C 	<ul style="list-style-type: none"> • Pada pasien yang menunjukkan gejala seperti Kawasaki: 2 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8- 12 jam • Pada pasien tanpa gejala seperti Kawasaki: 1 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam
Plasma konvalesens	COVID konfirmasi yang berat kritis	<ul style="list-style-type: none"> • Anak >40kg: 200-500 mL • Anak < 40 kg: dosis 10- 15mL/kg
Glukokortikoid	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien COVID-19 derajat berat atau kritis • Deksametason untuk pasien COVID-19 yang membutuhkan oksigen aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanis, atau oksigenasi membran ekstrakorporeal • Pasien anak yang dirawat di rumah sakit berusia 0-19 tahun yang memenuhi defisini kasus standar untuk MIS-C dan kriteria diagnostik untuk penyakit kawasaki 	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametason 0,15 mg/kg per oral, IV, atau nasogastrik (NG) sekali sehari (dosis maksimum 6 mg) • Prednisolon 1 mg/kg per oral atau NG sekali sehari (dosis maksimum 40 mg) • Metilprednisolon 0,8 mg/kg IV sekali sehari (dosis maksimum 32 mg) • Hidrokortison <ul style="list-style-type: none"> • Neonatus (<1 bulan): 0,5 mg/kg IV setiap 12 jam selama 7 hari diikuti dengan 0,5 mg/kg IV sekali sehari selama 3 hari • Anak 1 bulan: 1,3 mg/kg IV setiap 8 jam (dosis maksimum 50 mg; total dosis harian maksimum 150 mg) <p>Untuk MIS-C atau COVID-19 berat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolon: 2 mg/kgBB/hari bagi 2 dosis. • Hidrokortison : 2-4 mg/kg tiap 6 jam IV maksimal 100 mg per dosis

LMWH dan Heparin	Dosis profilaksis untuk semua pasien COVID-19 sedang berat	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis profilaksis : Heparin berat molekul rendah (low molecular-weight heparin/LMWH) 0,5 mg/kgBB tiap 12 jam SQ ATAU <ul style="list-style-type: none"> • Unfractionated heparin (UFH) dosis profilaksis 10 IU/kg/jam IV
Vitamin C	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi	<ul style="list-style-type: none"> • 1-3 tahun maksimal 400mg/hari; • 4-8 tahun maksimal 600mg/hari; • 9-13 tahun maksimal 1,2gram/hari; • 12-18 tahun maksimal 1,8gram/hari
Zinc	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi	20 mg/hari
Vitamin D3	Semua pasien COVID-19 terkonfirmasi	<ul style="list-style-type: none"> • <3 tahun: 400 IU per hari • Anak 1000 IU per hari • Remaja 2000 IU per hari • Remaja obesitas 5000 IU per hari)