



PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19

Edisi 4

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDP)
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)



Januari 2022

PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19

Edisi 4

TIM EDITOR

Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto, Fathiyah Isbaniah, Sally Aman Nasution, Eka Ginanjar, Ceva Wicaksono Pitoyo, Adityo Susilo, Isman Firdaus, Anwar Santoso, Dafsah Arifa Juzar, Syafri Kamsul Arif, Navy G.H Lolong Wulung, Faisal Muchtar, Aman B Pulungan, Piprim Basarah Yanuarso, Hikari Ambara Sjakti, Yogi Prawira, Nina Dwi Putri

TIM PENYUSUN

Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto, Sally Aman Nasution, Eka Ginanjar, Ceva Wicaksono Pitoyo, Adityo Susilo, Isman Firdaus, Anwar Santoso, Dafsah Arifa Juzar, Syafri Kamsul Arif, Navy G.H Lolong Wulung, Dita Adityaningsih, Ari Fahrial Syam, Menaldi Rasmin, Iris Rengganis, Lugyanti Sukrisman, Triya Damayanti, Wiwien Heru Wiyono, Prasenohadi, Fathiyah Isbaniah, Mia Elhidsi, Wahyu Aniwidyarningsih, Diah Handayani, Soedarsono, Harsini, Jane R Sugiri, Afiatin, Edy Rizal Wahyudi, Nadia Ayu Mulansari, Tri Juli Edi Tarigan, Rudy Hidayat, Faisal Muchtar, Cleopas Martin Rumende, Arto Yuwono Soeroto, Erwin Astha Triyono, Sudirman Katu, Pompini Agustina, Dewi Puspitorini, Ika Prasetya Wijaya, Nafrialdi, Takdir Musbah, Aman B Pulungan, Piprim Basarah Yanuarso, Antonius H Pudjadi, Hikari Ambara Sjakti, Anggraini Alam, Nastiti Kaswandani, Yogi Prawira, Nina Dwi Putri, Kurniawan Taufiq Kadafi, Rosalina D Roeslaini, Catharine Mayung Sambo, Adhrie Sugiarto, Bambang Pujo, Bastian Lubis, Erwin Pradian, Efriadi Ismail, Faiza Hatim, Ibrahim Dharmawan

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)

Tahun 2022

PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 4

TIM EDITOR

Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto, Fathiyah Isbaniah, Sally Aman Nasution, Eka Ginanjar, Ceva Wicaksono Pitoyo, Adityo Susilo, Isman Firdaus, Anwar Santoso, Dafsah Arifa Juzar, Syafri Kamsul Arif, Navy G.H Lolong Wulung, Faisal Muchtar, Aman B Pulungan, Piprim Basarah Yanuarso, Hikari Ambara Sjakti, Yogi Prawira, Nina Dwi Putri

TIM PENYUSUN

Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto, Sally Aman Nasution, Eka Ginanjar, Ceva Wicaksono Pitoyo, Adityo Susilo, Isman Firdaus, Anwar Santoso, Dafsah Arifa Juzar, Syafri Kamsul Arif, Navy G.H Lolong Wulung, Dita Adityaningsih, Ari Fahrial Syam, Menaldi Rasmin, Iris Rengganis, Lugyanti Sukrisman, Triya Damayanti, Wiwien Heru Wiyono, Prasenohadi, Fathiyah Isbaniah, Mia Elhidsi, Wahyu Aniwidyaningsih, Diah Handayani, Soedarsono, Harsini, Jane R Sugiri, Afiatin, Edy Rizal Wahyudi, Nadia Ayu Mulansari, Tri Juli Edi Tarigan, Rudy Hidayat, Faisal Muchtar, Cleopas Martin Rumende, Arto Yuwono Soeroto, Erwin Astha Triyono, Sudirman Katu, Pompini Agustina, Dewi Puspitorini, Ika Prasetya Wijaya, Nafrialdi, Takdir Musbah, Aman B Pulungan, Piprim Basarah Yanuarso, Antonius H Pudjiadi, Hikari Ambara Sjakti, Angraini Alam, Nastiti Kaswandani, Yogi Prawira, Nina Dwi Putri, Kurniawan Taufiq Kadafi, Rosalina D Roeslaini, Catharine Mayung Sambo, Adhrie Sugiarto, Bambang Pujo, Bastian Lubis, Erwin Pradian, Efriadi Ismail, Faiza Hatin, Ibrahim Dharmawan

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit.

Diterbitkan bersama oleh:

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)

Jakarta, Januari 2022

ISBN: 978-623-99138-1-6

KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)


Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Diawal tahun 2020, dunia digemparkan dengan merebaknya virus baru yaitu coronavirus jenis baru (SARS-CoV-2) dan penyakitnya disebut *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Penyebaran COVID-19 terjadi sangat cepat dan meluas karena menular melalui kontak dari manusia ke manusia. Hal ini menjadi tugas dan tantangan berat bagi kita semua, khususnya tenaga medis dilapangan dalam menatalaksana penyakit COVID-19. Pada akhir tahun 2021 muncullah SARS-CoV-2 varian omicron yang cepat menyebar ke seluruh dunia, termasuk ke Indonesia. Hal ini perlu disikapi perlunya revisi dalam diagnosis maupun tatalaksana.

Lima Organisasi Profesi yakni Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah bekerjasama dan bersepakat menerbitkan Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi ke-4. Kami mengapresiasi dan menghargai kerjasama yang sangat baik ini, tentunya dalam usaha penanganan COVID-19 secara bersama di Indonesia.

Semoga buku ini membantu dan bermanfaat bagi Sejawat sekalian tenaga medis di Indonesia dalam menangani COVID-19 di Indonesia.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.



DR. Dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR
Ketua Umum Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULER INDONESIA (PERKI)


Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT, ditengah suasana pandemik COVID-19 yang belum kunjung berakhir maka buku “ Pedoman Tatalaksana COVID-19” edisi ke-4 yang disusun 5 organisasi profesi PDPI, PERKI, PAPDI, IDAI dan PERDATIN kali ini dapat terselesaikan dengan baik. Kami mengharapkan buku ini dapat dipergunakan sebagai acuan dan pegangan seluruh sejawat dokter dan tenaga kesehatan dalam memberikan pengobatan bagi pasien-pasien yang menderita penyakit COVID-19 di rumah sakit – rumah sakit dan fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh Indonesia.

Kami sampaikan apresiasi dan terimakasih kepada para ketua dan pengurus 5 organisasi profesi (PERKI, PDPI, PAPDI, IDAI dan PERDATIN) atas kerjasama dan kebersamaannya yang harmonis. Penghargaan yang setinggi-tingginya tidak lupa kepada seluruh sejawat anggota tim penyusun buku panduan ini yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan keahliannya untuk menyelesaikan tugas ini sehingga buku ini dapat diterbitkan, semoga menjadi amal ibadah dan kebaikan yang tidak terputus.

Sesuai dengan perkembangan ilmu terkait penelitian dan pengobatan COVID-19 maka buku pedoman ini akan selalu dievaluasi dan disempurnakan agar tetap update dapat dipergunakan oleh seluruh tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas. Semoga buku pedoman ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalaamu'alaikum Wr. Wb,


DR. Dr. Isman Firdaus, SpJP(K), FIHA, FAPSIC, FACC, FESC, FSCAI
Ketua Umum Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler
Indonesia (PERKI)

**SAMBUTAN KETUA UMUM
PERHIMPUNAN PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA
(PAPDI)**

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Kondisi pandemi saat ini yang belum diketahui kapan berakhirnya, telah merenggut banyak korban termasuk tenaga kesehatan dokter, dokter gigi, perawat dan nakes lainnya. Pada masa seperti ini kami dari 5 Organsiasi Profesi kembali mengeluarkan buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi ke-4. Cukup banyak kebaruan yang terdapat dalam buku ini, terutama dalam hal tatalaksana. Semoga pedoman ini dapat membantu para sejawat dalam memberikan pelayanan dan perawatan pasien-pasien COVID-19 di Indonesia

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.



DR. Dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP
Ketua Umum Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Indonesia (PAPDI)

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF INDONESIA (PERDATIN)

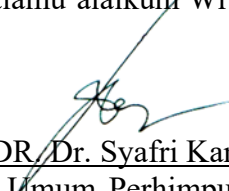
Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah setelah melalui beberapakali diskusi yang cukup panjang Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 edisi ke-4 dari 5 Organisasi Profesi ini telah selesai. Harapan kami tentunya buku ini dapat membantu Teman Sejawat yang menjadi garda terdepan penanganan COVID-19 di Indonesia . Buku ini telah mengalami penyesuaian-penyesuaian yang terbaru dan tentunya juga didasarkan pada bukti-bukti ilmiah penanganan COVID-19 baik didalam negeri maupun diberbagai negara.

Buku Pedoman ini disusun terintegrasi mulai dari Gejala ringan sampai yang Kritis dan tentunya akan sangat bermanfaat bagi Sejawat sekalian dalam mengawal Gerakan Dokter Semesta menangani Pandemi COVID-19.

Terimakasih atas kerjasama Para Ketua Organisasi Profesi dan Tim Penyusun dari 5 Organisasi Profesi atas upaya dan kerja keras sehingga buku Pedoman ini dapat diselesaikan .

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.



Prof. DR/Dr. Syafri Kamsul Arif, SpAn, KIC, KAKV
Ketua Umum Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif
Indonesia (PERDATIN)

SAMBUTAN KETUA UMUM IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA (IDAI)

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Kasus COVID-19 positif anak di Indonesia lebih banyak dibandingkan negara-negara lain di Asia maupun di Dunia dengan menyumbang kematian sebanyak 2,3% dari total kematian COVID-19 di Indonesia. Di dalam panduan ini, juga dipaparkan mengenai kekhususan penanganan COVID-19 pada anak, mengingat variasi klinis dan tata laksana COVID-19 pada anak berbeda dengan dewasa. Selain itu panduan ini diharapkan dapat membantu klinisi dilapangan yang menangani kasus-kasus COVID-19 pada anak sehingga bisa membantu menurunkan kesakitan dan kematian.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb



Dr. Piprim Basarah Yanuarso, Sp.A(K)
Ketua Umum Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)..

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT sehingga dapat terbit buku revisi Protokol Tatalaksana COVID-19 yaitu buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4. COVID-19 merupakan masalah kesehatan yang serius saat ini di berbagai negara di dunia dan juga di Indonesia. Organisasi kesehatan dunia, WHO telah mencanangkan COVID-19 sebagai pandemi dan pemerintah Indonesia juga sudah mengatakan COVID-19 sebagai bencana nasional. Pedoman tatalaksana COVID-19 saat ini belum seragam di seluruh dunia. Tiap negara mencoba berbagai modalitas pengobatan untuk menangani COVID-19 dalam rangka meningkatkan angka kesembuhan bagi para pasien. Atas pengalaman berbagai negara dalam memberikan regimen pengobatan COVID-19 perlu disusun dalam bentuk protokol pengobatan yang dapat menjadi dasar tatalaksana. Pedoman Tatalaksana COVID-19 edisi 4 harus melibatkan berbagai multidisiplin ilmu dalam upaya mencapai keberhasilan pengobatan dengan efek samping yang dapat diminimalisasi.

Buku ini merupakan kerjasama 5 organisasi profesi yaitu Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Terima kasih kepada para penyusun dari 5 organisasi profesi yang telah bekerja keras untuk terbitnya buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 edisi 4 yang merupakan revisi buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 edisi 3. Buku ini merupakan dokumen yang perlu dievaluasi secara berkala mengikuti perkembangan ilmu terkait masalah COVID-19. Semoga buku ini bisa menjadi bahan pertimbangan pemerintah Indonesia dalam penanggulangan COVID-19

serta bermanfaat bagi teman-teman tenaga medis khususnya dokter dan dokter spesialis dalam memberikan tatalaksana baik di fasilitas pelayanan kesehatan primer maupun di Rumah Sakit.

Wassalamualaikum Wr Wb

Hormat kami,
Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)
Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN)
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI).

DAFTAR ISI

KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI	i
KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PERKI	iii
KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PAPDI	iv
KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PERDATIN	v
KATA SAMBUTAN KETUA UMUM IDAI	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. DEFINISI KASUS DAN DERAJAT PENYAKIT	5
BAB III. TATALAKSANA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19	11
BAB IV. STRATEGI MANAJEMEN DI ICU	61
BAB V. TATALAKSANA KOMORBID ATAU KOMPLIKASI PADA PASIEN COVID-19.....	69
BAB VI. TATALAKSANA COVID-19 PADA ANAK, REMAJA DAN NEONATUS.....	91
BAB VII . ANALGESIA PADA PENANGANAN NYERI PASIEN COVID-19	146
DAFTAR PUSTAKA	150

BAB I

PENDAHULUAN

Virus merupakan salah satu penyebab penyakit menular yang perlu diwaspadai. Dalam 20 tahun terakhir, beberapa penyakit virus menyebabkan epidemi seperti *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) pada tahun 2002-2003, influenza H1N1 pada tahun 2009 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) yang pertama kali teridentifikasi di Saudi Arabia pada tahun 2012.

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Dalam 3 hari, pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dan terus bertambah hingga saat ini berjumlah jutaan kasus. Pada awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar *seafood* atau *live market* di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi coronavirus, jenis betacoronavirus tipe baru, diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). Pada tanggal 11 Februari 2020, *World Health Organization* memberi nama virus baru tersebut SARS-CoV-2 dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Virus corona ini menjadi patogen penyebab utama *outbreak* penyakit pernapasan. Virus ini adalah virus RNA rantai tunggal (*single-stranded RNA*) yang dapat diisolasi dari beberapa jenis hewan, terakhir disinyalir virus ini berasal dari kelelawar kemudian berpindah ke manusia. Pada mulanya transmisi virus ini belum dapat ditentukan apakah dapat melalui antara manusia-manusia. Jumlah kasus terus bertambah seiring dengan waktu. Akhirnya dikonfirmasi bahwa transmisi pneumonia ini dapat menular dari manusia ke manusia. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan bahwa COVID-19 menjadi pandemi di dunia.

Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Wuhan, Cina. Kasus pertama di Indonesia ditemukan sebanyak 2 kasus dan terus bertambah. Per tanggal 11 Oktober 2021, jumlah kasus COVID-19 di Indonesia sudah mencapai \pm 4 juta kasus. Puncak kasus COVID-19 pertama terjadi pada bulan Januari 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 14.000 kasus baru. Puncak kasus kedua terjadi di bulan Juli

2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 51.000 kasus baru dengan angka kematian mencapai 2000 kasus per hari.

Untuk menentukan seseorang terjangkit COVID-19 dibutuhkan pemeriksaan PCR swab, hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa sebagian kasus dapat menunjukkan hasil positif persisten walaupun sudah tidak ada gejala. Penelitian di Korea menunjukkan bahwa walaupun tidak ditemukan virus yang dapat bereplikasi 3 minggu setelah onset gejala pertama, SARS-CoV-2 RNA masih terdeteksi di spesimen pemeriksaan RT-PCR hingga 12 minggu. Bagi penyintas COVID-19 penelitian terbaru juga menunjukkan ada kemungkinan untuk proses reinfeksi karena antibodi COVID-19 dalam tubuh diperkirakan akan menghilang dalam 3 sampai dengan 12 bulan. Pada April 2020 telah dilaporkan kasus reinfeksi SARS-CoV-2 terkonfirmasi pertama di Amerika. Oleh sebab itu walaupun sudah dinyatakan sembuh dari COVID-19, tetap harus menjalankan protokol kesehatan.

Vaksin merupakan salah satu upaya dalam menangani COVID-19, termasuk di Indonesia. Terdapat 8 jenis vaksin yang sudah beredar di dunia dengan berbagai platform. Saat ini sedang berlangsung uji klinis vaksin COVID-19 dan pengembangan vaksin merah putih, yaitu dengan isolat virus yang bertransmisi di Indonesia juga sudah dilaksanakan. Persiapan Indonesia mulai dari logistik penyimpanan vaksin hingga proses distribusi vaksin ke seluruh provinsi di Indonesia juga sudah dilakukan. Keberadaan vaksin diharapkan menjadi kabar baik dalam pencegahan penyebaran virus COVID-19.

Sejak diumumkan pertama kali ada di Indonesia, kasus COVID-19 meningkat jumlahnya dari waktu ke waktu sehingga memerlukan perhatian. Lebih jauh lagi, beberapa varian baru dari virus SARS-CoV-2 seperti varian *Alpha* (B.117), *Beta* (B1.351), dan *Delta* (B.1.617) juga telah ditemukan penyebarannya di berbagai daerah di Indonesia dengan risiko penularan tinggi dan menyebabkan penurunan efikasi vaksin.

Saat ini terdapat varian baru dari Covid-19 yaitu varian B.1.1.529 yang diberi nama Omicron. Varian ini memiliki sedikitnya 30 substitusi atau perubahan asam amino, tiga delesi dan satu insersi kecil. Adanya mutasi pada varian ini maka akan memengaruhi tes diagnostik (target gen S), daya penularan yang lebih cepat dan daya netralisasi antibodi yang menurun. Melalui penelitian *in silico* berupa *docking studies*, perubahan pada *receptor binding domain* varian omicron menyebabkan peningkatan afinitas SARS-CoV-2 terhadap reseptor ACE2 manusia.

Studi epidemiologis didapatkan bahwa pada negara yang memiliki varian omicron, varian omicron dengan cepat menggantikan varian delta sebagai varian yang mendominasi. Studi *in vitro* dari *University of Hong Kong* oleh Chi-Wai dkk menunjukkan bahwa varian omicron memiliki kemampuan bereplikasi sebesar 70 kali lipat lebih cepat pada sel saluran napas dibandingkan varian Delta. Hal ini menunjukkan bahwa varian omicron memang lebih menular dibandingkan varian sebelumnya meskipun seberapa besar derajat penularan omicron dibanding varian lain masih perlu diteliti lebih lanjut.

Varian omicron menjadi varian yang perlu diwaspadai karena memiliki jumlah mutasi yang tinggi, termasuk pada protein *spike*, dan berpotensi memiliki kemampuan dalam menghindari sistem imun yang lebih baik dan laju penularan yang lebih tinggi. Varian omicron memiliki lebih dari 30 mutasi yang menyebabkan perubahan pada *sequence* asam amino protein *spike*. Terdapat tiga hal penting yang perlu ditelaah lebih lanjut mengenai varian omikron yaitu laju penularannya, tingkat keparahan penyakit yang ditimbulkan, tatalaksana yang diperlukan dan efektivitas vaksin.

Selain replikasi yang lebih cepat pada sel saluran napas, studi oleh Chi-Wai dkk juga menunjukkan bahwa varian omicron bereplikasi 10 kali lebih lambat dibanding varian Delta pada sel parenkim paru. Hal ini mungkin mencerminkan tingkat keparahan COVID-19 akibat varian Omicron yang lebih ringan dibandingkan varian Delta. Meskipun demikian perlu diingat bahwa tingkat keparahan COVID-19 tidak hanya ditentukan oleh laju replikasi virus, namun juga faktor lain misalnya respon imun *host*. *World Health Organization* juga menekankan bahwa mortalitas pada COVID-19 juga ditentukan oleh kemampuan fasilitas kesehatan dalam menangani COVID-19. Mortalitas akibat varian Omicron tetap berpotensi tinggi jika jumlah pasien COVID-19 melonjak akibat laju penularan yang lebih tinggi sehingga tetap perlu diwaspadai.

Pada prakteknya di masa pandemi, tatalaksana COVID-19 diperlukan kerjasama semua profesi untuk menanganinya. Diperlukan panduan tatalaksana yang sederhana dan mudah dimengerti dan diterapkan oleh semua pihak di seluruh Indonesia. Kita menghadapi virus dengan sifat yang belum jelas, semua anjuran yang dituangkan

dalam buku ini masih punya peluang untuk selalu mengalami perubahan sesuai dengan perkembangan yang ada sehingga perlu kehati-hatian bila digunakan untuk semua kondisi pasien COVID-19.

BAB II DEFINISI KASUS DAN DERAJAT PENYAKIT

2.1. Definisi Kasus

Kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probabel, dan kasus konfirmasi. Klasifikasi kasus COVID-19 dilakukan berdasarkan penilaian kriteria klinis, kriteria epidemiologis, dan kriteria pemeriksaan penunjang.

1. Kasus Suspek

Yang dimaksud dengan kasus suspek adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

a. Orang yang memenuhi salah satu kriteria klinis:

- 1) Demam akut dan batuk; atau
- 2) Minimal 3 gejala berikut: demam, batuk, lemas, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek/hidung tersumbat, sesak napas, anoreksia/mual/muntah, diare, atau penurunan kesadaran; atau
- 3) Pasien dengan ISPA (Infeksi Saluran Pernapasan Akut) berat dengan riwayat demam/demam ($> 38^{\circ}\text{C}$) dan batuk yang terjadi dalam 10 hari terakhir, serta membutuhkan perawatan rumah sakit; atau
- 4) Anosmia (kehilangan penciuman) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi; atau
- 5) Ageusia (kehilangan pengecap) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi.

b. Seseorang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus *probable*/konfirmasi COVID-19/klaster COVID-19 dan memenuhi kriteria klinis pada huruf a.

c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test* Antigen (RDT-Ag) positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah A dan B, dan tidak memiliki gejala serta bukan merupakan kontak erat (Penggunaan RDT-Ag mengikuti ketentuan yang berlaku).

2. *Kasus Probable*
Yang dimaksud dengan *Kasus Probable* adalah kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan memiliki salah satu kriteria sebagai berikut:
 - a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) atau RDT-Ag; atau
 - b. Hasil pemeriksaan laboratorium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19 (discarded).

3. *Kasus Terkonfirmasi*
Yang dimaksud dengan *Kasus Terkonfirmasi* adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:
 - a. Seseorang dengan pemeriksaan laboratorium NAAT positif.
 - b. Memenuhi kriteria kasus suspek atau kontak erat dan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif di wilayah sesuai penggunaan RDT- Ag pada kriteria wilayah B dan C.
 - c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah C.

Yang dimaksud dengan Bukan COVID-19 (Discarded) adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

1. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium NAAT 2 kali negatif.
2. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium RDT-Ag negatif diikuti NAAT 1 kali negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria B.
3. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium RDT-Ag 2 kali negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria C.
4. Orang tidak bergejala (asimtomatik) DAN bukan kontak erat DAN hasil pemeriksaan RDT-Ag positif diikuti NAAT 1x negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria A dan B.

5. Orang tidak bergejala (asimtomatik) DAN bukan kontak erat DAN hasil pemeriksaan RDT-Ag negatif.
2. Kontak Erat
Kontak erat adalah orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus *probable* atau dengan kasus terkonfirmasi COVID-19 dan memenuhi salah satu kriteria berikut:
 - a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus konfirmasi dalam radius 1 meter selama 15 menit atau lebih;
 - b. Sentuhan fisik langsung dengan pasien kasus konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dll);
 - c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar; ATAU
 - d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat

Untuk menemukan kontak erat:

- a. Periode kontak pada kasus probabel atau konfirmasi yang bergejala (simptomatik) dihitung sejak 2 hari sebelum gejala timbul sampai 14 hari setelah gejala timbul (atau hingga kasus melakukan isolasi).
- b. Periode kontak pada kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimtomatik) dihitung sejak 2 hari sebelum pengambilan swab dengan hasil positif sampai 14 hari setelahnya (atau hingga kasus melakukan isolasi).

2.2. Definisi kasus varian *Omicron* (B.1.1.529)

Kasus *probable* dan konfirmasi varian *Omicron* (B.1.1.529) memenuhi kriteria sebagai berikut:

1. Kasus *Probable* varian *Omicron* (B.1.1.529) adalah kasus konfirmasi COVID- 19 dengan hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan positif *S-Gene Target Failure* (SGTF) atau uji deteksi *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) berbasis *Polymerase Chain Reaction* (PCR) mengarah ke varian *Omicron*.

2. Kasus konfirmasi varian *Omicron* (B.1.1.529) adalah kasus konfirmasi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan sekuensing positif *Omicron* SARS-CoV- 2.

Berdasarkan WHO, definisi kasus varian *Omicron* sebagai berikut:

1. Kasus suspek varian *Omicron*
 - Kasus terkonfirmasi COVID-19, apapun gejalanya sesuai definisi kasus suspek yang memiliki kontak dengan kasus *probable* atau kasus terkonfirmasi *Omicron*.
 - Kasus terkonfirmasi COVID-19 (sesuai definisi kasus WHO) yang bertempat tinggal atau melakukan perjalanan dari area yang mendeteksi *Omicron* dalam 14 hari sebelum timbulnya gejala.
2. Kasus *probable* *Omicron*

Kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan positif *S-gene target failure* (SGTF) atau uji deteksi *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) berbasis *Polymerase Chain Reaction* (PCR) mengarah ke varian *Omicron*.
3. Kasus terkonfirmasi varian *Omicron*

Individu yang terkonfirmasi dengan hasil pemeriksaan sekuensing positif *Omicron* SARS-CoV- 2.

Berdasarkan *European Centre for Disease Prevention and Control*, definisi kasus *Omicron* yaitu:

1. Kasus *probable* *Omicron*

Individu dengan hasil NAAT atau RDT-Ag positif terhadap SARS-CoV2 **DAN** disertai hasil berikut: *S-gene target failure* atau uji deteksi *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) berbasis *Polymerase Chain Reaction* (PCR) mengarah ke varian *Omicron* **ATAU** kontak dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi SARS-CoV2 *Omicron*.
2. Kasus terkonfirmasi *Omicron*

Individu dengan hasil pemeriksaan sekuensing positif *Omicron* SARS-CoV2.

2.3. Derajat Keparahan COVID-19

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. WHO

1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (*ageusia*) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan *immunocompromised* gejala atipikal seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam. Status oksigenasi : SpO₂ > 95% dengan udara ruangan.

3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ ≥ 93% dengan udara ruangan ATAU Anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).

Kriteria napas cepat : usia <2 bulan, ≥60x/menit; usia 2–11 bulan, ≥50x/menit ; usia 1–5 tahun, ≥40x/menit ; usia >5 tahun, ≥30x/menit.

4. Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) **ditambah satu dari**: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ < 93% pada udara ruangan.

ATAU

Pada pasien anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- Sianosis sentral atau SpO₂ < 93%;
- Distres pernapasan berat (seperti napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat);
- Tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia <2 bulan, ≥60x/menit; usia 2–11 bulan, ≥50x/menit; usia 1–5 tahun, ≥40x/menit; usia >5 tahun, ≥30x/menit.

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor

BAB III TATALAKSANA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19

3.1. 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 rawat inap, pemeriksaan RT-PCR dilakukan evaluasi secara berkala.
- 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.
- Untuk kasus berat dan kritis termasuk *imunocompromised*, bila setelah klinis membaik, bebas demam selama tiga hari namun pada *follow-up* RT-PCR menunjukkan hasil yang positif, kemungkinan terjadi kondisi positif persisten.

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

- 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. Khusus untuk probable omicron / konfirmasi omicron, yang menjalani isoman/isoter maka pemeriksaan follow up PCR dapat dilakukan pada hari ke 5 dan 6.

3.2. TANPA GEJALA (ASIMTOMATIS)

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 (isolasi terpusat).
- Pemantauan dilakukan oleh tenaga kesehatan dari 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 (*physical distancing*) dengan keluarga
 - 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°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 Reseptor 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),
- Vitamin D
 - Dosis 1000 - 5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) selama 14 hari.
- 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.

3.3. DERAJAT RINGAN

a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi mandiri di rumah/fasilitas isolasi terpantau 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 atau 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),
- Vitamin D
 - Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) selama 14 hari.

- 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), 800 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU
 - Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi), Nirmatrelvir 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

Isolasi Kasus COVID-19 asimtomatis dan gejala ringan

- Isolasi dapat dilakukan secara mandiri di rumah masing-masing atau secara terpusat
- Pemeriksaan awal sebaiknya dilakukan di fasilitas pelayanan Kesehatan terdekat untuk menentukan laik tidaknya isolasi mandiri. Kunjungan berikutnya dapat dilakukan melalui *telemedicine*
- Isolasi dapat dilakukan secara mandiri jika syarat klinis dan syarat rumah sebagai berikut dapat dipenuhi:
 - Syarat klinis:
 - 1) Usia <45 tahun; DAN
 - 2) Tidak memiliki komorbid; DAN
 - 3) Tanpa gejala/bergejala ringan;
 - Syarat rumah:
 - 1) Dapat tinggal di kamar terpisah; DAN
 - 2) Ada kamar mandi di dalam rumah.
- Apabila tidak dapat memenuhi syarat klinis dan atau

rumah maka kasus Covid-19 dapat menjalani isolasi di tempat isolasi terpusat

- Apabila pasien Covid-19 berusia > 45 tahun maka dapat dilakukan pemeriksaan lanjutan di poliklinik rawat jalan Covid-19 dan DPJP dapat menentukan apakah pasien dapat menjalani isolasi mandiri atau tidak
- Selama menjalani isolasi mandiri atau terpusat, pasien dipantau oleh tenaga Kesehatan fasilitas Kesehatan terdekat
- Pasien mendapatkan layanan *telemedicine* oleh dokter (faskes yang telah ditunjuk sebelumnya) berupa konsultasi klinis yang mencakup:
 - Anamnesis
 - Pemeriksaan fisis tertentu yang dilakukan melalui audiovisual
 - Pemberian anjuran/nasihat yang dibutuhkan berdasarkan hasil pemeriksaan penunjang dan/atau hasil pemeriksaan fisik tertentu
 - Penegakkan diagnosis
 - Penatalaksanaan dan pengobatan pasien
 - Penulisan resep dan/atau alat Kesehatan secara elektronik
 - Penerbitan surat rujukan

3.4. 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
 - Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Diberikan terapi farmakologis berikut:
Salah satu antivirus berikut :
 - Antivirus
Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Apabila Remdesivir tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing, dengan pilihan sebagai 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
 - Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU
 - Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari
 - Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP (Lihat penjelasan pada derajat berat/kritis)
 - Pengobatan simtomatis (Parasetamol dan lain-lain).
 - Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

3.5. 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 berikut 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%. Pada ibu hamil $>94\%$
 - 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, FiO₂ 40% sesuai dengan kenyamanan pasien dan dapat mempertahankan target SpO₂ 92 - 96%
- Tenaga kesehatan harus menggunakan *respirator* (PAPR, N95).
- Titiasi *flow* secara bertahap 5 – 10 L/menit, diikuti peningkatan fraksi oksigen, jika
 - o Frekuensi nafas masih tinggi (≥ 35 x/menit)
 - o Target SpO₂ belum tercapai (92 – 96%)
 - o *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 $FiO_2 \leq 40\%$.
- Perlu dipertimbangkan bahwa penggunaan alat HFNC membutuhkan ketersediaan suplai oksigen yang sangat tinggi.

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

- **Noninvasif Ventilation (NIV)**
 - 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. FiO_2 40-60%.
 - Titirasi 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)
 - Titirasi *PEEP* dan FiO_2 untuk mempertahankan target SpO_2 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: SpO_2 92-96%, pH >7,25, $PaCO_2$; 30 – 55mmHg, PaO_2 >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; disinkroni 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.

- ***Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)***

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 :

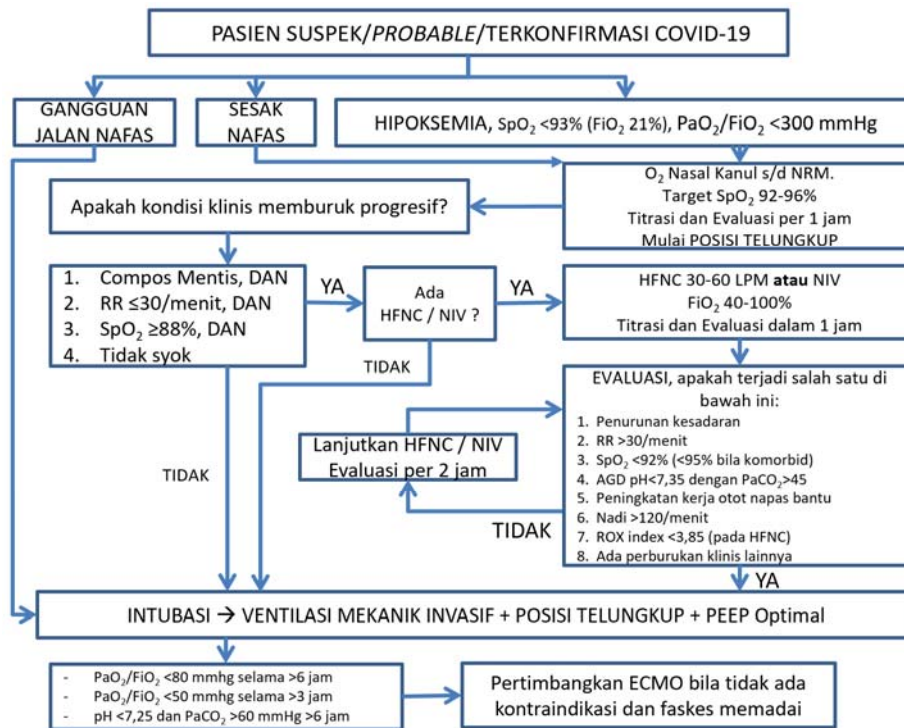
1. Usia \geq 65 tahun
2. Obesitas BMI \geq 40
3. Status imunokompromis
4. Tidak ada ijin informed consent yang sah.
5. Penyakit gagal jantung sistolik kronik
6. Terdapat penyebab yang berpotensi reversibel (edema paru, sumbatan mucus bronkus, *abdominal compartment syndrome*)

Kontraindikasi absolut :

1. *Clinical Frailty Scale* Kategori \geq 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.



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
 - Dosis 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 :
Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Apabila Remdesivir tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing, dengan pilihan sebagai 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
 - Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg per 12 jam, selama 5 hari, ATAU
 - Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo), Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari

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

a. Molnupiravir

Molnupiravir merupakan obat antivirus oral yang merupakan *prodrug* analog ribonukleusida 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. 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.

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 800 mg 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. 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. Dosis Molnupiravir adalah 800 mg per 12 jam, selama 5 hari. Indikasi pemberian Molnupiravir adalah:

- Dewasa, terkonfirmasi Covid-19 ringan sedang
- Memiliki 1 faktor resiko untuk menjadi gejala berat (misalnya hipertensi, DM, penyakit paru kronik, penyakit jantung koroner, obesitas dll)

Kontraindikasi pemberian Molnupiravir

- Ibu hamil dan ibu menyusui
- Anak dibawah 18 tahun.

b. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)

Nirmatrelvir/Ritonavir adalah obat antivirus oral. Berdasarkan analisis interim uji klinis fase 2/3 penelitian EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients), Nirmatrelvir/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 Nirmatrelvir/Ritonavir dapat mengurangi risiko perburukan hingga rawat inap dan kematian sebesar 89% dibandingkan dengan plasebo. Sebanyak 3 dari 389 (0.8%) pasien yang mendapatkan Nirmatrelvir/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. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) dalam bentuk sediaan kombo 150 mg/100 mg. Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari. Obat ini diindikasikan pada:

- Pasien anak (> 12 tahun, BB > 40 kg) atau dewasa dengan gejala ringan – sedang, terkonfirmasi
- Memiliki risiko tinggi faktor risiko menjadi progresif berat, rawat inap RS dan kematian
- Diberikan secepatnya setelah diagnosis Covid-19 dan dalam 5 hari onset gejala

Kontraindikasi

- Kehamilan, merencanakan kehamilan dan ibu menyusui
- Pemakaiannya yang bersamaan dengan obat-obatan *CPY3A clearance* (lihat tabel 2). Pemakaian bersamaan dengan obat-obatan tersebut akan meningkatkan kadar konsentrasi obat sehingga akan menimbulkan reaksi serius atau mengancam jiwa

Pemberian Molnupiravir dan Nirmatrelvir/Ritonavir tidak semua diberikan pada pasien terkonfirmasi Covid-19 tetapi hanya untuk pasien yang berisiko tinggi menjadi perburukan atau berat yaitu: *

- Diabetes mellitus tipe 1, 2
 - Keganasan
 - Penyakit serebrovaskular
 - Gagal ginjal kronik
 - Penyakit hati kronik (sirosis, penyakit perlemakan hati non-alkohol, penyakit hati alkoholik, hepatitis autoimun)
 - Penyakit paru kronik
 - Penyakit jantung (hipertensi, gagal jantung, penyakit arteri koroner, kardiomiopati)
 - Obesitas
- 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.

Tabel 2. Daftar obat yang tidak boleh digunakan bersamaan dengan Nirmatrelvir/Ritonavir

Jenis obat	Nama
Antikanker	<i>Neratinib</i> <i>Venetoclax</i>
Antiarritmia	<i>Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecanide, propafenone, quinidine</i>
Antibiotik	Asam fusidat
Anti-gout	Kolkisin
Antihistamin	<i>Astemizole, terfenadine</i>
Antipsikotik/neuroleptik	<i>Lurasidone</i> <i>Clozapine, pimozide</i> <i>Quetiapine</i>
Derivat Ergot	<i>Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine</i>
<i>Lipid-modifying agents</i>	
- <i>HMG Co-A Reductase Inhibitors</i>	Lovastatin, simvastatin
- <i>Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) inhibitor</i>	Lomitapide
<i>PDE5 inhibitors</i>	<i>Avanafil</i> <i>Sildenafil</i> <i>Vardenafil</i>
Sedatif/hipnotik	<i>Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam</i>
Antikejang	Karbamazepin
Antiinfeksi	Rifampin

Sumber (53)

- 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 ≥ 700 $\mu\text{g/L}$
- Fibrinogen > 700 mg/dL
- CRP > 75 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 ≥ 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/OAC berdasarkan evaluasi DPJP

3.6. Pemberian antikoagulan

Infeksi COVID-19 dikaitkan dengan inflamasi dan keadaan protrombotik, yang ditandai dengan peningkatan fibrin, produk degradasi fibrin, fibrinogen, dan D-dimer. Dalam beberapa penelitian, peningkatan penanda tersebut dikaitkan dengan perburukan hasil klinis. 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 dan gangguan hati berat) serta jumlah trombosit $>25.000/\text{mm}^3$, 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 tidak stabil sering didapatkan gangguan fungsi ginjal. Untuk menegakkan diagnosis

koagulopati, ISTH merekomendasikan pemeriksaan D-dimer, waktu protrombin (*prothrombin time/PT*) dan hitung trombosit pada semua pasien dengan infeksi COVID-19.

Tabel 3. Kriteria DIC berdasarkan ISTH

KATEGORI	SKOR	NILAI
Jumlah trombosit (/mm ³)	2	<50.000
	1	≥ 50.000, <100.000
D-dimer/ <i>fibrin degradation product</i> (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	<i>Overt</i> DIC
	<5	<i>Non-overt</i> DIC

Penilaian risiko perdarahan juga dapat menggunakan skor IMPROVE sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 4.

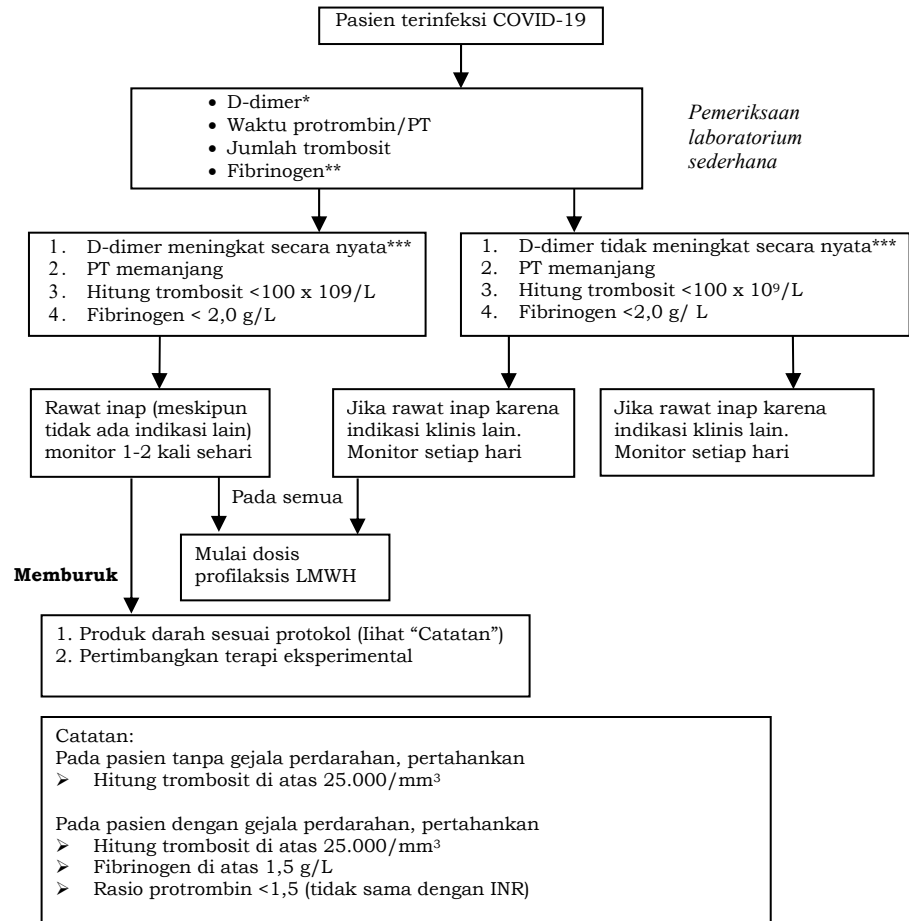
Tabel 4. Risiko Perdarahan IMPROVE

FAKTOR RISIKO	POIN
Insufisiensi ginjal moderat (klirens kreatinin 30-50 mL/menit)	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 (<i>creatinine clearance</i> <30 L/menit)	2,5
Insufisiensi liver (<i>international normalized ratio</i> (INR) >1,5)	2,5
Usia ≥85 tahun	3,5
Trombositopenia <50.000/UI	4

FAKTOR RISIKO	POIN
Riwayat perdarahan dalam 3 bulan terakhir	4
Ulkus gastro-intestinal aktif	4

Skor total: 30,5; interpretasi: < 7 risiko terjadinya perdarahan rendah, ≥ 7 peningkatan risiko terjadinya perdarahan, ICU, Intensive care unit; CCU: Critical Care Unit.

Algoritma “Tata laksana koagulasi pada COVID-19 berdasarkan marker laboratorium sederhana” yang diterjemahkan dari rekomendasi ISTH dapat dilihat pada Gambar 2.



*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

Gambar 2. Algoritma Tata laksana Koagulasi pada COVID-19 berdasarkan marker laboratorium sederhana

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

a) Heparin

Cairan injeksi 5.000 IU/mL (Heparin Sodium)

Unfractionated Heparin (UFH) dapat dipertimbangkan untuk tromboprolifaksis pada:

- (1) Pasien COVID-19 dengan gejala sedang atau berat rawat inap.
- (2) Pasien COVID-19 dengan gejala 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.

- (1) Pemberian injeksi subkutan
 - (a) Dosis rendah: 5.000 IU tiap 12 jam.

- (b) Dosis sedang: 12.500 IU atau 15.000 IU tiap 12 jam.
 - (2) Pemberian infus kontinyu
 - (a) Dosis awal 80 IU/kg BB dengan bolus dilanjutkan dengan 18 IU/kg BB secara infus; atau
 - (b) Dosis awal 5.000 IU dilanjutkan dengan infus kontinyu 32.000 IU per hari.
 - (3) Heparin diberikan untuk kondisi *acute coronary syndrome*:
 - (a) Bolus 60-70 IU/kg (maksimal 5.000 IU) dilanjutkan dengan infus 12-15 IU/kg per jam (maksimal 1.000 IU per jam).
 - (b) 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).
 - (4) Dosis heparin untuk tromboprolifaksis, yaitu: Pasien COVID-19 dengan gejala sedang atau berat yang dirawat inap.
- 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)
- Enoksaparin yang termasuk dalam *low molecular weight heparin* (LMWH) dapat dipertimbangkan untuk tromboprolifaksis pada:
- (1) Pasien COVID-19 dengan gejala sedang hingga kritis yang dirawat inap.
 - (2) Pasien COVID-19 dengan gejala kritis yang dirawat di ICU atau post-ICU.
 - (3) Pasien COVID-19 ringan yang dirawat karena indikasi klinis lain (memiliki penyakit penyerta/koincidens/kondisi yang harus diawasi), pemberian antikoagulan profilaksis berdasarkan pada penilaian faktor risiko trombotik oleh dokter yang merawat.

Kontraindikasi

- (1) Hipersensitivitas terhadap enoksaparin, heparin, atau turunan heparin termasuk LMWH lainnya.
- (2) Riwayat trombositopenia dengan enoksaparin atau heparin lainnya, baik disebabkan oleh UFH atau LMWH
- (3) Riwayat *immune mediated heparin-induced thrombocytopenia* (HIT) dalam 100 hari terakhir atau adanya sirkulasi antibodi
- (4) Gangguan hemoragik atau kecenderungan perdarahan dengan gangguan hemostasis (pengecualian untuk kontraindikasi ini dapat berupa koagulasi intravaskular diseminata, apabila tidak berkaitan dengan terapi heparin)
- (5) Pendarahan aktif
- (6) Endokarditis akut
- (7) Gagal ginjal berat (CrCl <30 ml/menit), kecuali dialisis dengan kasus spesial. Dalam kasus ini, gunakan UFH.
- (8) Enoksaparin tidak direkomendasikan untuk gagal ginjal derajat ringan sampai sedang dengan CrCl >30 dan <60 ml/menit
- (9) *Stroke* hemoragik
- (10) Hipertensi arterial yang tidak terkontrol
- (11) Jumlah trombosit <25.000/mm³
- (12) Gangguan hati berat

Dosis

Dosis enoksaparin untuk tromboprolifaksis:

- (1) Pasien COVID-19 dengan gejala 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.
- (2) Pasien COVID-19 dengan gejala Kritis
 - (a) Dosis *intermediate* (2 x 0,4 cc, *low-intensity*)

heparin infusion).

- (b) Dosis penggunaan antikoagulan pada pasien kritis sebagaimana dengan heparin.
- c) Rivaroksaban
Tablet salut selaput 10 mg, 15 mg dan 20 mg. Rivaroksaban yang merupakan salah satu *direct oral anticoagulant* (DOAC) merupakan obat uji untuk COVID-19. Belum ada hasil studi RCT untuk mengetahui efikasi rivaroksaban pada pasien COVID-19.
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:
- 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.
 - *American Society of Hematology*: Seluruh pasien

dengan COVID-19 harus menerima tromboprolifaksis 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 tromboprolifaksis mekanis (misalnya *pneumatic compression devices*). Pasien COVID-19 kondisi serius tidak dianjurkan diberikan antikoagulan empiris (misalnya dalam keadaan VTE belum terkonfirmasi). Fondaparinuks dosis standar dapat diberikan sebagai tromboprolifaksis 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

Dosis sebagai tromboprolifaksis: fondaparinuks dosis standar 1 x 2.5 mg.

3.7. Terapi atau Tindakan Tambahan Lainnya

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 :

- 1) Upaya pengambilan bahan kultur sebelum pemberian antibiotik. Sampel disesuaikan dengan fokus infeksi dan kondisi pasien
- 2) 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.
- 3) Segera melakukan de-eskalasi atau stop antibiotik bila klinis dan hasil pemeriksaan penunjang sudah membaik.
- 4) Pilihan dan durasi terapi antibiotik empirik, mengikuti panduan terapi pneumonia komunitas.
- 5) Bagi pasien yang dirawat di ruang intensif dan menggunakan bantuan ventilasi mekanik, *bundle* pencegahan *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) / *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP) serta prinsip-prinsip pencegahan infeksi nosokomial harus terus diperhatikan.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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

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) 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 yang berisiko tinggi rawat inap. Selain itu, kombinasi ini dapat diberikan disamping penggunaan pengobatan standar, termasuk kortikosteroid dan penghambat reseptor IL-6 pada pasien dengan status seronegatif.

2) Bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1.400 mg. Kombinasi bamlanivimab + etesevimab sedang 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. Sotrovimab direkomendasikan penggunaannya pada kelompok risiko tinggi perawatan RS. Pemberian obat ini diberikan segera mungkin setelah diketahui hasil positif SARS-CoV2 dan dalam 10 hari onset gejala.

4) Vilobelimab

Di Indonesia, uji klinis antibodi monoklonal vilobelimab sedang dilakukan di 9 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.

c. ***Janus Kinase Inhibitor***

Baricitinib merupakan salah satu obat golongan janus kinase inhibitor. Pilihan terapi ini direkomendasikan pada COVID-19 derajat berat ataupun kritis. Pemberian obat ini sebaiknya diberikan bersamaan dengan kortikosteroid pada COVID-19 derajat berat ataupun kritis. Namun, pemberian obat ini tidak disarankan bersamaan dengan pemberian penghambat reseptor IL-6 karena meningkatkan infeksi sekunder akibat bakteri maupun jamur. Pemilihan diantara kedua obat tersebut didasarkan atas ketersediaan obat di fasilitas kesehatan.

Dosis yang direkomendasikan adalah 4 mg per oral pada pasien dewasa dengan $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m². Pemberian obat ini diberikan selama 14 hari atau sampai pasien pulang rawat inap. Pada pasien yang tidak dapat mampu menelan, obat ini dapat dihancurkan, dilarutkan dalam air, atau diberikan melalui selang nasogastrik. Durasi pengobatan yang optimal sampai saat ini masih belum diketahui. Pada kelompok pasien leukopenia, gangguan hepar atau gangguan ginjal, dan pasien yang mengonsumsi obat-obat golongan *strong organic anion transporter 3 (OAT3) inhibitor* diperlukan dosis penyesuaian.

Berdasarkan hasil studi, baricitinib dapat menurunkan angka mortalitas, menurunkan durasi penggunaan ventilasi mekanis, dan menurunkan lama rawat inap di rumah sakit.

d. **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 stikoin 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 klinik 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 klinik 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.

e. ***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 gradient* 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 gradient* 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.

f. **Fluoxetine**

Fluoxetine adalah suatu *selective serotonin re-uptake inhibitor* (SSRI). Satu studi teracak terkontrol plasebo dengan jumlah sampel kecil, menunjukkan manfaat obat ini dalam menurunkan deteorisasi klinis pada pasien Covid-19 rawat jalan. Penelitian yang lebih besar tampaknya masih dibutuhkan untuk memastikan kemanfaatan obat ini bagi Covid-19

g. **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.

h. 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 Zinivax. Sudah ratusan juta manusia di seluruh dunia telah mendapatkan vaksin COVID-19.

Vaksin yang saat ini ada di Indonesia adalah Sinovac, Pfiser, AstraZeneca, Moderna, Sinopharm dan lainnya. *Platform-platform* lain diharapkan segera tersedia di Indonesia.

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

Vaksin	Platform	Dosis	Interval (hari)
Sinovac	Inactivated virus	2 x im	14-28
Sinopharm	Inactivated virus	2 x im	14-21
AstraZeneca	Viral vector	2 x im	28
Cansino	Viral vector	2 x im	21
Gamaleya (Sputnik V)	Viral vector	2 x im	21
Johnson & Johnson	Viral vector	1 x im	-
Novavax	Protein subunit	2 x im	21
Moderna	RNA	2 x im	28
Pfizer/ BioNTech	RNA	2 x im	28
Zifivax/Anhui	Recombinant subunit	2 x im	28

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.

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,

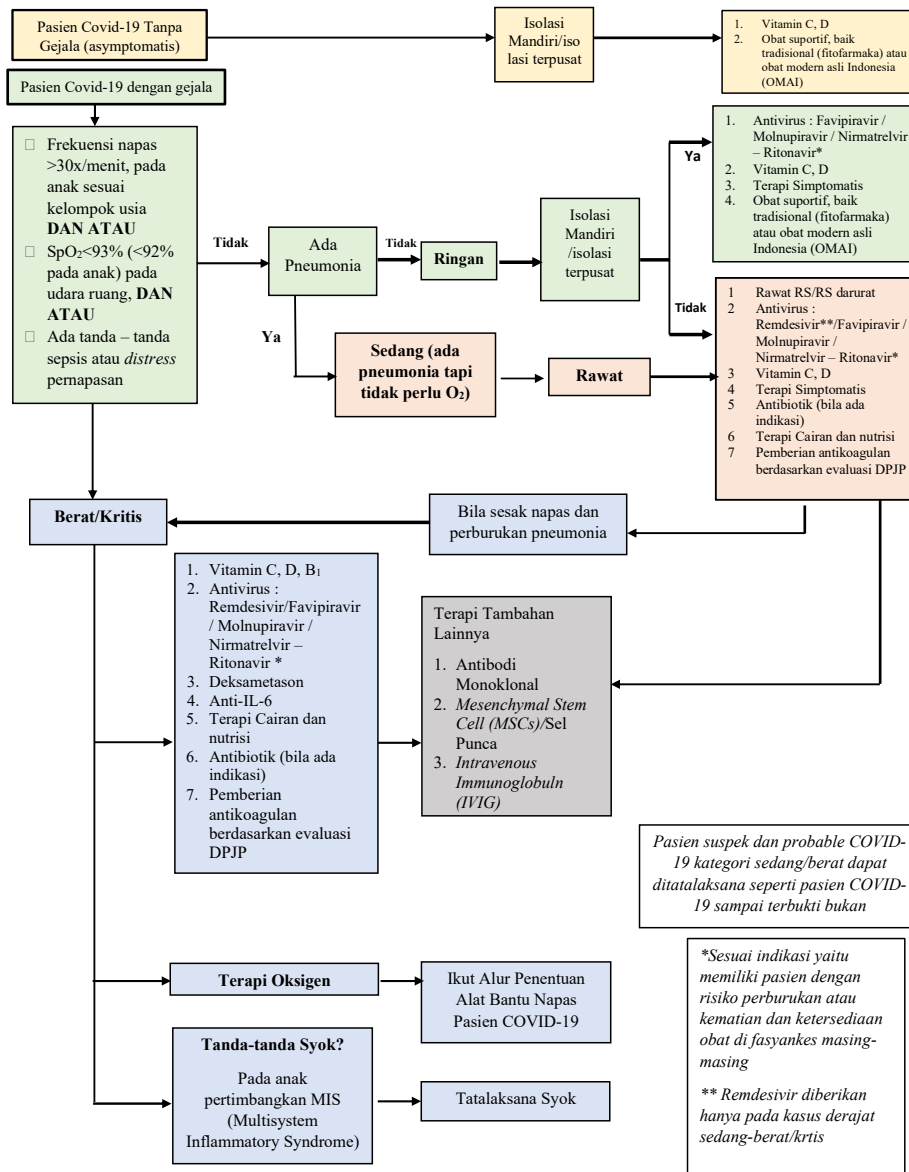
Moderna, atau Janssen) setidaknya 6 bulan setelah melengkapi dosis vaksin primer.

3.8. Rangkuman Terapi dan Algoritma

Rangkuman terapi COVID-19 dapat dilihat pada tabel 6 berikut dan algoritma penanganan pada gambar 3

Tabel 6. Pilihan terapi dan rencana pemeriksaan untuk pasien terkonfirmasi

Klasifikasi (WHO)	Pemeriksaan	Antiviral	Anti-inflamasi	Anti-koagulan	Vitamin dan suplemen
Ringan	DPL, Swab PCR	Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir /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)	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir / Ritonavir		UFH atau Enoksaparin Atau Fondaparinux Atau Rivaroksaban	Vitamin C Vitamin D
Berat-Kritis	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	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir / Ritonavir	Tocilizumab Kortikosteroid	UFH atau Enoksaparin Atau Fondaparinux	Vitamin C Vitamin D Vitamin B1



Gambar 3. Algoritma penanganan pasien COVID-19

3.9. 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:

- a. 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
- b. 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
- c. 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.

- **Alih Rawat Non Isolasi**

Proses alih rawat ke ruangan non isolasi diperuntukkan untuk pasien yang sudah memenuhi kriteria selesai isolasi tetapi masih memerlukan perawatan lanjutan untuk kondisi tertentu yang terkait dengan komorbid, *co-insiden*, dan komplikasi. Proses alih rawat diputuskan berdasarkan hasil assessmen klinis yang dilakukan oleh DPJP sesuai standar pelayanan dan/atau standar prosedur operasional. Pasien tersebut sudah dinyatakan sembuh dari COVID-19

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

3.10. 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.

3.11. 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.

3.12. 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-19 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:

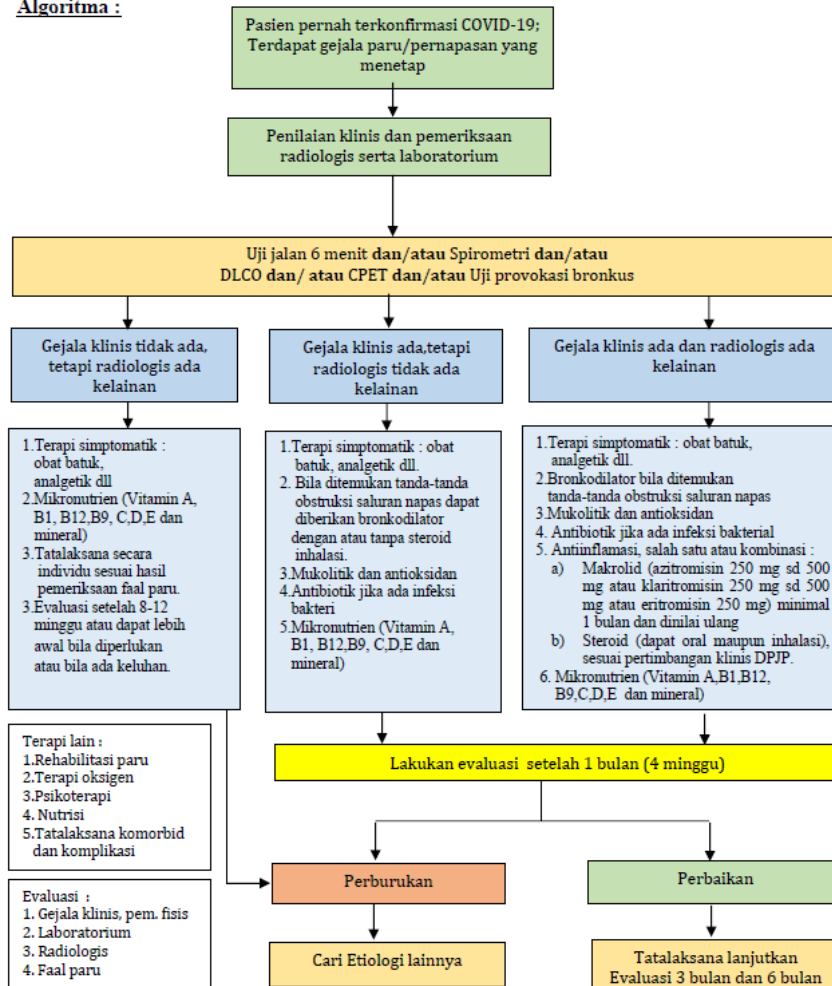
- Tata laksana medikamentosa, yaitu antibiotik bila terdapat infeksi sekunder maupun terapi simptomatik lainnya.
- Bimbingan manajemen mandiri keluhan, termasuk menentukan target realistis untuk perbaikan keluhan, menghubungkan dengan *support group*, dan kontak untuk konsultasi lebih lanjut.
- Manajemen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

Manajemen long COVID memerlukan pendekatan multidisiplin dan rujukan spesialistik. 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:

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 antifibrotik paru pasca infeksi, masih dalam penelitian.

Algoritma :



Gambar 4. Algoritma tatalaksana Long COVID-19 pada paru / respirasi

BAB IV STRATEGI MANAJEMEN DI ICU

4.1. Strategi Ventilasi Mekanik

Saat ini manifestasi paru dari COVID-19 dijelaskan sebagai sebuah spektrum dengan 2 titik. Titik awal adalah infeksi COVID-19 tipe L yang merespons pemberian terapi oksigen konvensional dan infeksi COVID-19 tipe H yang memerlukan terapi oksigen dengan tekanan yang lebih tinggi.

1. Terapi awal O₂

- a. Segera berikan oksigen dengan nasal kanul atau face mask
- b. Jika tidak respon, gunakan HFNC
- c. NIV boleh dipertimbangkan jika tidak terdapat HFNC dan tidak ada tanda-tanda kebutuhan intubasi segera, tetapi harus disertai dengan NIV disertai dengan monitoring ketat. Tidak ada rekomendasi mengenai jenis perangkat NIV yang lebih baik.
- d. Target SpO₂ tidak lebih dari 96%
- e. Segera intubasi dan beri ventilasi mekanik jika terjadi perburukan selama penggunaan HFNC ataupun NIV atau tidak membaik dalam waktu 1 jam.

2. Pengaturan Ventilasi Mekanik

Ventilatory setting

- a. Mode ventilasi dapat menggunakan volume maupun pressure based
- b. Volume tidal (TV) awal 8 ml/kgbb
 - Titiasi TV dengan penurunan sebesar 1 ml/kgbb setiap 2 jam sampai mencapai TV 6 ml/kgbb
 - Rentang TV yang disarankan adalah 4-8 ml/kgbb
 - Gunakan predicted body weight untuk menghitung TV. Adapun rumus perhitungan predicted body weight adalah sebagai berikut:
 - **Laki-laki** = $50 + (0,91 [\text{tinggi badan (cm)} - 152.4])$

- **Perempuan** = $45.5 + (0,91 [\text{tinggi badan (cm)} - 152.4])$
- c. Laju nafas diatur dengan memperhitungkan ventilasi semenit yang adekuat.
 - d. Tekanan plateau (P_{plat}) < 30 cmH₂O.
 - Periksa P_{plat} setiap 4 jam atau setelah perubahan PEEP dan TV
 - Titrasi P_{plat}
 - o Jika $P_{\text{plat}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$: turunkan TB sebesar 1ml/kg secara bertahap (minimal = 4 ml/kg).
 - o Jika $P_{\text{plat}} < 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ dan $VT < 6 \text{ ml/kg}$, naikkan TV sebesar 1 ml/kg secara bertahap sampai $P_{\text{plat}} > 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ atau $VT = 6 \text{ ml/kg}$.
 - o Jika $P_{\text{plat}} < 30$ dan terjadi asinkroni: boleh naikkan TB sebesar 1ml/kg secara bertahap sampai 7 or 8 ml/kg selama P_{plat} tetap < 30 cm H₂O.
 - e. Gunakan tekanan positif akhir ekspirasi (PEEP) tinggi pada tipe H, sedangkan pada tipe L, batasi dengan PEEP maksimal 8-10 cmH₂O.
 - Hati-hati barotrauma pada penggunaan PEEP > 10 cmH₂O
 - Sesuaikan FiO₂ dengan PEEP yang diberikan dengan menggunakan tabel ARDSnet (tabel 5) untuk COVID-19 tipe H.
 - Target oksigenasi PaO₂ 55-80 mmHg atau SpO₂ 88-95%

Jika terjadi hipoksemia refrakter

- a. Lakukan rekrutmen paru
 - Posisikan tengkurap (posisi *prone*) selama 12-16 jam per hari.
 - Hindari strategi *staircase*
- b. Pertimbangkan pemberian inhalasi vasodilator paru sebagai terapi bantuan (*rescue*), tetapi jika tidak terjadi perbaikan gejala, terapi ini perlu segera dihentikan. Penggunaan N₂O inhalasi tidak direkomendasikan.

- c. Setelah semua upaya ventilasi mekanik konvensional dilakukan, segera pertimbangkan pasien untuk mendapatkan terapi *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) atau dirujuk ke pusat pelayanan yang dapat memiliki fasilitas ECMO.

Tabel 7. Pasangan PEEP dan FiO₂

Lower PEEP/higher FiO₂								
FiO₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO₂	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

Higher PEEP/lower FiO₂								
FiO₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16

FiO₂	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	18	20	22	22	22	24

3. *Airway Pressure Release Ventilation (APRV)*

Pada dasarnya APRV adalah mode kontrol tekanan dimana klinisi menetapkan tekanan tinggi dan rendah, dan masih memungkinkan pernapasan spontan terjadi melalui seluruh siklus pernapasan. *P High* dasar ditetapkan terlebih dahulu. Napas wajib dicapai dengan melepaskan tekanan dasar tinggi di sirkuit sangat singkat, biasanya hingga 0 cmH₂O (*P Low*), yang memungkinkan paru-paru mengempis sebagian, dan kemudian dengan cepat melanjutkan tekanan tinggi sebelum alveoli yang tidak stabil dapat kolaps.

Pengaturan awal untuk APRV adalah :

1. *P High* (pengaturan untuk meningkatkan *inspiratory volume* paru, *recruitment* dan oksigenasi), pada mode konvensional sama dengan *plateau pressure* (maksimal 30 cmH₂O)
2. *P Low* (untuk regulasi *end-expiratory volume* paru sehingga mencegah *derecruitment* tetapi memastikan adekuat ventilasi alveolar), selalu diatur 0 cmH₂O

3. *T High* (pengaturan untuk meningkatkan *inspiratory volume* paru, *recruitment* dan oksigenasi), diatur 4 detik dan bisa ditambahkan bila diperlukan
4. *T Low* (untuk regulasi *end-expiratory volume* paru sehingga mencegah *derecruitment* tetapi memastikan adekuat ventilasi alveolar), 40% dari *peak expiratory flow* (biasanya 0,6-0,8 detik)
5. Pernapasan spontan
Titrasi sedasi sehingga pernapasan spontan setidaknya 10% dari total menit ventilasi
6. Hipoksemia
Memperpanjang *T High* sebesar 0,5-1 detik , meningkatkan *P High* sebesar 2-5 cmH₂O, jika tidak ada respon, pertimbangkan mode alternatif lainnya
7. Hiperkapnia
Mentoleransi hiperkapnia permisif dengan pH serendah 7,15, jika hiperkapnia berat, kurangi *T High* 0,5-1 detik

Weaning (penyapihan) untuk APRV adalah turunkan *P High* 2 cmH₂O, dan perpanjang *T High* 0,5-2 detik. Ketika *P High* sekitar 16 cmH₂O, dan *T High* sekitar 15 detik, dapat beralih ke mode *continuous positive airway pressure (CPAP)*.

Tabel 8. *Airway Pressure Release Ventilation*

Komponen	Keuntungan	Kerugian
<i>High mean pressure</i>	<i>Recruitment</i> paru-paru, menjadi lebih baik Reduksi pada tekanan transmural ventrikel kiri, dan karena itu pengurangan afterload ventrikel kiri	Memburuknya kebocoran udara (fistula bronkopleural) Peningkatan afterload ventrikel kanan, memperburuk hipertensi pulmonal Pengurangan <i>venous return</i> kanan : dapat memperburuk hipertensi intrakranial, memperburuk <i>cardiac output</i> pada hipovolume
Pernapasan spontan	Ventilasi bergantung area <i>Venous return</i> lebih baik Laju filtrasi glomerulus yang lebih tinggi Perfusi usus yang lebih baik <i>Recruitment</i> sedasi lebih sedikit	Peningkatan <i>transpulmonary pressure</i> mungkin meningkatkan volume → menginduksi cedera paru Peningkatan <i>venous return</i> dapat menyebabkan disfungsi ventrikel kanan Mempertahankan <i>work of breathing</i>

4. Perawatan Pascaintubasi

- a. Intubasi oral lebih dipilih dibandingkan intubasi nasal pada remaja dan orang dewasa

- b. Gunakan sistem *suctioning* tertutup; lakukan drainase secara berkala dan buang kondensat dalam tabung
- c. Gunakan sirkuit ventilator baru untuk setiap pasien; jika pasien telah terventilasi, ganti sirkuit jika kotor atau rusak tetapi tidak secara rutin
- d. Ubah *heat moisture exchanger* jika tidak berfungsi, kotor, atau setiap 5-7 hari
- e. Gunakan protokol penyapihan yang mencakup penilaian harian untuk persiapan bernafas spontan
- f. Sedasi pada pasien ARDS harus diminimalkan untuk memfasilitasi pemulihan yang lebih cepat. Oleh karena itu berkembang konsep *analgo-sedation*, dengan maksud meningkatkan kenyamanan pasien dalam menghadapi prosedur-prosedur ICU yang menimbulkan rasa sakit sehingga kebutuhan obat sedasi murni pun berkurang. Penggunaan agen sedasi dapat digunakan jika pasien perlu disedasi lebih dalam, seperti pada kasus asinkroni ventilasi mekanik. Asinkroni pada kasus ARDS umumnya terjadi akibat strategi volume tidal rendah dan PEEP yang tinggi.
- g. Penggunaan agen pelumpuh otot dapat digunakan jika pasien terjadi asinkroni yang persisten setelah pemberian analgetik dan sedasi. Untuk meminimalkan efek samping obat akibat dosis yang tinggi, dapat dilakukan strategi *balanced sedation* menggunakan pelumpuh otot. Pelumpuh otot ini diberikan secara intermitten. Tetapi pada kasus yang refrakter, dapat digunakan secara kontinyu, selama durasi dibatasi < 48 jam. Hal ini terkait peningkatan mortalitas yang didapatkan pada pasien yang diberikan pelumpuh otot selama lebih dari 48 jam saat dirawat di ICU.
- h. Jaga pasien dalam posisi semi-terlentang (elevasi kepala tempat tidur 30-45°)
Hal ini penting untuk memaksimalkan fungsi paru, mengurangi kejadian pneumonia terkait ventilator (VAP) dan melancarkan drainase darah dari otak.

5. Penyapihan Ventilasi Mekanik

a. Syarat penyapihan

- PEEP ≤ 8 dan $FiO_2 \leq 0,4$ atau PEEP ≤ 5 dan $FiO_2 \leq 0,5$
- Usaha nafas adekuat
- Hemodinamik stabil tanpa topangan atau topangan minimal
- Patologi paru sudah membaik

b. Teknik penyapihan

- Gunakan T-piece atau CPAP ≤ 5 cmH₂O dan PS ≤ 5 cmH₂O
- Awasi toleransi selama 30 menit, maksimal 2 jam
 - SpO₂ > 90% dan/atau PaO₂ > 60 mmHg
 - TV > 4 ml/kgbb
 - RR < 35 x/menit
 - pH > 7.3
 - Tidak ada tanda kesulitan bernafas seperti laju nadi > 120x/menit, gerakan nafas paradoks, penggunaan otot-otot pernafasan sekunder, keringat berlebih atau sesak.
- Jika terdapat tanda intoleransi, lanjutkan ventilasi mekanik sesuai pengaturan sebelum penyapihan

4.2. Strategi Tata Laksana Syok

- Septik syok diidentifikasi pada pasien dengan dugaan atau terbukti mengalami infeksi yang membutuhkan penggunaan vasopresor untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg, kadar laktat ≥ 2 mmol/L tanpa disertai tanda hypovolemia. Pada kondisi tidak dapat dilakukan pemeriksaan kadar laktat, gunakan MAP dan tanda klinis gangguan perfusi untuk mendefinisikan syok
- Identifikasi dan kelola dengan inisiasi terapi antimikrobia dan inisiasi resusitasi cairan dan pemberian vasopresor 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 (distensi vena juguler, *crackles* pada auskultasi paru, edema paru pada pencitraan radiologis atau hepatomegaly)
 - 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 intratroakal pada penggunaan ventilasi mekanik)
- d. Penggunaan vasopresor bersamaan atau setelah resusitasi cairan, untuk mencapai target MAP ≥ 65 mmHg dan perbaikan perfusi
- Norepinephrine sebagai *first-line* vasopresor
 - 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
 - Dopamine dapat dipertimbangkan pada pasien dengan potensi takiaritmia yang rendah atau pasien dengan bradikardia
 - Pada pasien COVID-19 dengan disfungsi jantung dan hipotensi persisten, tambahkan dobutamine.

Jika memungkinkan gunakan monitor parameter dinamis hemodinamik. Baik invasif, seperti PiCCO₂, EV1000, Mostcare, maupun non-invasif, seperti ekokardiografi, iCON, dan NICO₂.

BAB V
TATALAKSANA KOMORBID
DAN KOMPLIKASI PADA PASIEN COVID-19

5.1. Diabetes Melitus

Strategi pengelolaan glukosa **berdasarkan tipe diabetes melitus** pada pasien Covid-19.

- Diabetes Melitus Tipe 1
 - Pompa insulin atau insulin basal-bolus adalah regimen yang optimal.
 - Insulin analog adalah pilihan pertama yang direkomendasikan.
 - Pengobatan dengan insulin harus secara individualisasi.

- Diabetes Melitus Tipe 2
 - Pasien Covid-19 gejala ringan dengan peningkatan glukosa ringan-sedang, obat antidiabetes non insulin dapat digunakan (umumnya cukup dengan isolasi mandiri).
 - Pasien dengan gejala sedang-berat atau diobati dengan glukokortikoid, pengobatan dengan insulin adalah pilihan pertama.
 - Insulin intravena direkomendasikan untuk pasien dengan kondisi kritis.

- *Glucocorticoid-associated diabetes* (Diabetes Melitus Tipe Lain)
 - Pemantauan kadar glukosa darah setelah makan sangat penting karena pada *glucocorticoid-associated diabetes* peningkatan glukosa sering terjadi pada waktu setelah makan dan sebelum tidur.
 - Insulin adalah pilihan pertama pengobatan.

Strategi pengelolaan kadar glukosa **berdasarkan klasifikasi kondisi klinis**

- Gejala Ringan (umumnya di rawat jalan)
 - Obat antidiabetes oral dan insulin dapat dilanjutkan sesuai dengan regimen awal.

- Progresivitas Covid-19 dapat dipercepat dan diperburuk dengan adanya hiperglikemia. Pasien dengan komorbid diabetes direkomendasikan untuk meningkatkan frekuensi pengukuran kadar glukosa (pemantauan glukosa darah mandiri), dan berkonsultasi dengan dokter untuk penyesuaian dosis bila target glukosa tidak tercapai.
- Prinsip-prinsip pengelolaan diabetes di rawat jalan pada pasien Covid-19 mengikuti kaidah *sick day management* pada penyandang diabetes.
- Gejala Sedang (umumnya di rawat inap)
 - Pertahankan regimen awal jika kondisi klinis pasien, nafsu makan, dan kadar glukosa dalam batas normal.
 - Ganti obat andiabetes oral dengan insulin untuk pasien dengan gejala Covid-19 yang nyata yang tidak bisa makan secara teratur.
 - Disarankan untuk mengganti regimen insulin premix menjadi insulin basal-bolus agar lebih fleksibel dalam mengatur kadar glukosa.
 - Prinsip-prinsip pengelolaan diabetes dengan infeksi Covid-19 di rawat inap mengikuti kaidah tatalaksana hiperglikemia di rawat inap.
- Berat dan Kritis (HCU/ICU)
 - Insulin intravena harus menjadi pengobatan lini pertama.
 - Pasien yang sedang dalam pengobatan *continuous renal replacement therapy* (CRRT), proporsi glukosa dan insulin dalam larutan penggantian harus ditingkatkan atau dikurangi sesuai dengan hasil pemantauan kadar glukosa untuk menghindari hipoglikemia dan fluktuasi glukosa yang berat.

Prinsip Pengelolaan Kadar Glukosa

- Pengobatan dengan insulin adalah pilihan pertama jika diabetes disertai dengan infeksi berat:
 - Untuk pasien yang tidak kritis, injeksi insulin subkutan direkomendasikan dan dosis dasar sesuai dengan dosis untuk rawat jalan
 - Untuk pasien kritis, *variable rate intravenous insulin infusion* (VRIII) lebih disarankan

- Pengobatan insulin intravena harus dimulai dalam kombinasi dengan infus cairan secara hati-hati jika terdapat gangguan metabolisme glukosa yang berat dengan gangguan asam basa dan gangguan cairan dan elektrolit.
- Jika kondisi klinis stabil dan asupan makan baik, pasien dapat melanjutkan obat antidiabetes oral seperti sebelum dirawat.
- Menggunakan insulin NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) dan insulin kerja panjang (*long acting*) selama pengobatan dengan glukokortikoid untuk mengontrol kadar glukosa.
- Pemantauan glukosa darah 4-7 titik selama pengobatan insulin.

Pertimbangan penggunaan obat diabetes dan obat yang sering digunakan pada penyandang diabetes disertai infeksi Covid-19 dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 9. Obat-obatan yang terkait dengan diabetes

Metformin	Tidak direkomendasikan pada pasien dengan gejala berat/kritis, dengan gangguan GI atau hipoksia. Dapat dilanjutkan di rawat jalan jika tidak ada keluhan.
Sulfonilurea	Dapat dilanjutkan di rawat jalan jika gejala ringan. Risiko hipoglikemia jika asupan makan tidak baik.
Penghambat Alfa glukosidase	Dapat digunakan untuk mengontrol gula darah sesudah makan. Tidak direkomendasikan pada pasien gejala berat/kritis atau dengan gejala gastrointestinal.
Thiazolidindione (TZD)	Dapat digunakan selama proses pengobatan dengan glukokortikoid di rawat jalan. Risiko retensi cairan dan tidak dianjurkan pada gangguan hemodinamik.
DPP-4i	Dapat dilanjutkan jika gejala ringan
SGLT-2i	Tidak direkomendasikan untuk pasien Covid-19 dengan gejala sedang-berat karena risiko

	dehidrasi dan ketosis
GLP-1 RA	Lanjutkan di rawat jalan dengan tanpa gejala gastrointestinal
Insulin	Umumnya digunakan pada rawat inap dengan gejala sedang-berat. Hati-hati hipoglikemia
ACEi/ARB	Lanjutkan di rawat jalan. Umumnya juga dilanjutkan di rawat inap kecuali ada kontra indikasi
Aspirin	Umumnya dilanjutkan pada rawat jalan untuk pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular
Statin	Umumnya dilanjutkan pada rawat jalan, pada rawat inap keputusan individualisasi

5.2. Geriatri

Kelompok geriatri sangat rentan untuk terkena penyakit COVID-19 sehingga sangat penting untuk melakukan pencegahan agar terhindar dari COVID-19. Pencegahan dapat dilakukan dengan *social* dan *physical distancing*, penggunaan masker dan upaya lainnya. Gejala demam seringkali tidak khas pada pasien lanjut usia. *The Infectious Disease Society of America* merekomendasikan definisi demam yang sudah dimodifikasi untuk pasien lanjut usia, yaitu:

1. Pengukuran suhu sekali waktu di atas 37,7°C
2. Pengukuran suhu dua kali diatas 37,2°C
3. Ada peningkatan suhu 1,1°C dari suhu dasar

Penatalaksanaan COVID-19 pada geriatri tidak jauh berbeda dengan dewasa, namun sangat diperlukan kehati-hatian mengenai efek samping dari obat-obatan yang diberikan. Kondisi pasien geriatri juga meningkatkan kemungkinan untuk terjadi badai sitokin saat terkena penyakit COVID19 karena geriatri memiliki kondisi *immunosenescence* (penurunan imunitas pada usia lanjut). Penatalaksanaan untuk badai sitokin ini ataupun untuk pemberian kortikosteroid membutuhkan kerjasama dan evaluasi tim. Pada pasien geriatri dengan COVID-19 yang dirawat, perlu dilakukan upaya pencegahan akibat tirah baring, antara lain: ulkus dekubitus, kontraktur sendi, *deep vein thrombosis* (DVT),

dan *deconditioning* (penurunan kapasitas fungsional akibat tirah baring). Kesejahteraan dan kesehatan mental dari pasien geriatri juga perlu diperhatikan. Sindrom geriatri, multimorbiditas, dan penurunan fungsi faali harus ditangani dengan kolaborasi interdisiplin. Pada pasien lansia dengan polifarmasi perlu diperhatikan interaksi antar obat-obatan COVID-19 dengan obat-obatan rutin yang dikonsumsi pasien. Dianjurkan untuk menilai fungsi hati, fungsi ginjal, serta kondisi jantung (minimal dengan EKG) sebelum memulai terapi farmakologi.

5.3. Autoimun

Secara umum diketahui bahwa pasien dengan penyakit autoimun atau artritis inflamasi dengan aktifitas penyakit yang tinggi, lebih berisiko mengalami infeksi apapun (virus, maupun bakteri) karena adanya kondisi disregulasi imun. Terapi yang diterima oleh pasien seperti immunosupresan (termasuk agen biologik) serta kortikosteroid juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi tersebut. Namun hingga saat ini memang belum ada bukti yang menunjukkan peningkatan risiko infeksi COVID-19 pada populasi pasien dengan penyakit autoimun, termasuk yang dalam terapi immunosupresan dan kortikosteroid.

Anjuran yang diperlukan untuk pasien autoimun adalah untuk tidak menghentikan pengobatan karena dapat memicu *flare up* kondisi autoimunnya, dan tetap melakukan pencegahan seperti pada populasi umumnya. Terapi pada pasien dengan penyakit autoimun yang terinfeksi COVID-19 juga tidak ada perbedaan dengan populasi pada umumnya. Beberapa pilihan terapi pada pasien penyakit autoimun justru menjadi bagian dari terapi COVID-19, seperti anti IL-6 yang dilaporkan memberikan manfaat pada kondisi *cytokine storm* COVID-19.

5.4. Penyakit Ginjal

Infeksi COVID-19 yang berat dapat mengakibatkan kerusakan ginjal dan memerlukan perawatan di rumah sakit. Pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) terutama yang menjalani dialisis atau transplantasi ginjal merupakan kelompok dengan daya tahan tubuh yang rendah oleh karena itu rentan terkena COVID-19.

Pasien transplantasi harus sangat hati-hati dan disiplin dalam pencegahan infeksi, tetap tinggal di rumah, mengurangi kontak, menggunakan masker dan tetap melanjutkan obat rutinnya. Semua pasien diminta untuk tetap melanjutkan terapi sebelumnya termasuk ACE inhibitor atau ARB kecuali bila dihentikan oleh dokternya.

Pasien uremia sangat rentan terhadap infeksi dan memberi variasi klinis yang luas baik gejala maupun infeksi, sehingga pasien hemodialisa (HD) harus tetap datang ke unit HD secara teratur untuk mendapatkan tindakan hemodialisanya, begitu pula dengan pasien yang menjalani *peritoneal dialysis*. Fasilitas dialisis harus menetapkan kebijakan dan protokol khusus untuk menurunkan penyebaran infeksi di unit ini. Skrining terhadap pasien, staf dan pengunjung unit dialisis yang memiliki kondisi yang berhubungan dengan infeksi COVID-19 sesuai panduan Kemkes.

Pasien dengan gejala infeksi pernapasan harus memberi tahu staf tentang gejala infeksi dan menelepon terlebih dahulu untuk dapat dipersiapkan sesuai prosedur. Pasien harus memakai masker wajah (masker bedah) saat memasuki area perawatan dan tetap memakai sampai mereka meninggalkan unit dialisis. Pasien disarankan untuk tidak menggunakan transportasi publik. Staf yang menangani juga harus menggunakan APD, melakukan pembersihan rutin dan prosedur desinfeksi.

Sebaiknya HD dilakukan di unit dialisis dengan fasilitas ruang isolasi airborne untuk pasien terkonfirmasi COVID-19, suspek, *probable*, dan kontak erat. Akan tetapi, bagi unit dialisis dengan fasilitas ruang isolasi penuh atau tidak punya ruang isolasi maka perawatan pasien dialisis dapat dilakukan dengan “*fixed dialysis care system*” dimana pasien melakukan HD di tempat asalnya dengan rutin dan tidak boleh berpindah dengan jadwal dan ditangani oleh staf yang sama. Ruang Isolasi Hepatitis B dapat digunakan bila pasien dugaan/terkonfirmasi Covid-19 dengan HbsAg positif atau ruangan tersebut belum pernah digunakan untuk pasien Hepatitis B. Jika dalam keadaan ruangan isolasi tidak ada, maka tindakan HD dapat dilakukan diluar jadwal rutin

HD agar meminimalisir paparan pada pasien lain, kecuali dalam kondisi gawat darurat. Pasien dengan Covid-19 juga harus diberikan jarak minimal 6 kaki (1,8 meter) dari mesin pasien terdekat disemua arah. Hal ini juga berlaku apabila dilakukan HD di ruang ICU, maka sebaiknya HD dilakukan diruang isolasi ICU. Tindakan HD harus menggunakan dialiser *single use*, apabila tidak bisa maka dapat dipakai ulang dengan catatan proses sterilisasi dialiser tersebut harus terpisah.

Pasien dengan dialisis peritoneal sebaiknya meminimalkan kunjungan ke unit CAPD, kunjungan hanya dilakukan bila didapatkan tanda-tanda peritonitis, infeksi *exit site* yang berat dan training penggantian cairan dan pemeliharaan CAPD untuk pasien baru. Tindakan lain seperti pemeriksaan PET dan adekuasi ditunda dahulu. Bila pasien CAPD terkena infeksi COVID-19 berat dan memerlukan perawatan, pada kondisi gagal organ multiple maka CAPD dapat dipindahkan sementara ke *automated peritoneal dialysis* atau dialisis berupa *continuous renal replacement therapy* (CRRT) atau *prolonged intermittent renal replacement therapy* (PIRRT). Bila pasien masih dalam CAPD diusahakan dalam kondisi "kering" dengan meningkatkan ultrafiltrasi. Pembuangan cairan dialisis harus diperhatikan pula ada beberapa pendapat mulai dari tidak menambahkan sesuatu sampai dengan pemberian larutan klorin 500 mg/liter sebelum dibuang ke toilet dan menghindarkan percikan saat pembuangan cairan tersebut.

Terapi COVID-19 pada pasien dengan *Chronic Kidney Disease* (CKD)

- Pasien CKD yang sudah menjalani HD maka petugas kesehatan harus APD yang lengkap (APD level 3).
- Hemodialisis dilakukan di ruang isolasi *airborne* yang terpisah dari pasien-pasien CKD yang non COVID-19 lain.
- Pasien CKD yang menjalani CAPD disarankan untuk seminimal mungkin mengunjungi unit CAPD. Kunjungan ke unit CAPD hanya bila didapatkan adanya peritonitis yang berat atau infeksi pada *exist site* yang berat. Perlu

- dilakukan pelatihan untuk penggantian cairan dan perawatan CAPD pada pasien yang baru.
- Untuk pencegahan thrombosis, LMWH dapat diberikan dengan dosis yang sama tanpa perlu penyesuaian dosis.
 - Untuk pneumonia berat atau ARDS, tocilizumab dapat diberikan dengan dosis normal tanpa perlu penyesuaian dosis.
 - Untuk remdesivir dan favipiravir tidak disarankan untuk diberikan pada pasien CKD dengan GFR < 30 ml/menit/1,73 m² kecuali pada kasus berat dimana lebih banyak dibandingkan risiko.
 - Penanganan pasien COVID-19 dengan kondisi gangguan ginjal kronik memerlukan penyesuaian dosis obat uji yang digunakan. Dari kajian terbatas tentang terapi COVID-19 untuk pasien dengan gangguan ginjal.

5.5 Gastrointestinal

Sebagaimana kita bahwa sampai saat ini kita masih terus mempelajari perjalanan klinis dari penyakit ini. Tetapi para ahli berdasarkan laporan yang sudah terpublikasi maupun dari pengalaman kita yang dilaporkan melalui laporan kasus berkesimpulan bahwa infeksi COVID-19 ini sebagai *Great imitator*. Ketika kita menyebut *Great imitator* kita bisa bilang gejala yang muncul memang bisa menjadi bervariasi. Kalau kita ketahui di awal manifestasi awal ini mengarah ke infeksi paru yaitu pneumonia dengan gejala utama demam, batuk dan sesak dan pada kenyataannya pasien-pasien COVID-19 yang diawal tidak terdiagnosis sebagai infeksi COVID-19. Gejala gastrointestinal ternyata bisa menjadi gejala pertama pasien dengan COVID-19. Pasien COVID-19 bisa datang dengan nyeri perut disertai diare sehingga lebih mengarah ke suatu infeksi usus. Ternyata kalau kita lihat lagi patofisiologi penyakit ini bahwa virus ini bisa mengenai berbagai organ yang mengandung reseptor *angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2)*. Virus akan masuk ke organ melalui reseptor ini. Kita ketahui bahwa ACE2 merupakan regulator penting dalam peradangan usus.

Laporan-laporan dari China melaporkan bahwa ternyata sepertiga kasus yang ditemukan mempunyai keluhan diare. Pasien bisa datang dengan demam dan diare. Sedang gejala batuk dan sesak bisa datang kemudian. Pada pasien yang mempunyai gejala gastrointestinal disertai diare, pada feses juga dapat ditemukan adanya virus COVID-19. Walaupun demikian sampai saat ini penyebaran virus COVID-19 ini belum terjadi secara fecal oral, seperti pada penyakit demam tifoid atau pada infeksi rotavirus pada saluran cerna. Tetapi ada catatan menarik, pada pasien yang gejala awalnya diare, hilangnya virus dari tubuh akan lebih lama dibandingkan pada pasien yang tidak mempunyai gejala gastrointestinal. Penelitian yang dilakukan oleh Jin dkk yang melakukan investigasi pada 74 pasien yang terinfeksi COVID-19 terdapat gejala gastrointestinal seperti diare, mual dan muntah. Yang menarik dari penelitian ini ternyata 28% dari pasien dengan gejala gastrointestinal ini tidak mempunyai gejala gangguan pernafasan. Jika dibandingkan dengan kelompok pasien tanpa keluhan gastrointestinal yang berjumlah 577 pasien, ternyata pasien dengan gejala gastrointestinal ini komplikasinya lebih berat, lebih banyak pasien dengan demam lebih tinggi dari 38.5 derajat celsius, banyak keluarga yang tertular dan lebih banyak terjadi gangguan liver ditandai dengan peningkatan kadar SGOT/SGPT.¹ Secara umum dari laporan yang ada memang gejala gastrointestinal pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan angka kejadian yang bervariasi gejala diare bisa ditemukan pada umumnya pada 2-10% kasus, mual terjadi pada 2-15% kasus, muntah terjadi pada 1-5% kasus sedang nyeri perut terjadi 2-6 % kasus. Pada umumnya nafsu makan mereka berkurang bahkan sampai 80% kasus. Belum lagi pada pasien dengan COVID-19 mengalami gangguan penciuman dan gangguan kecap yang akan memperburuk nafsu makannya.

Pada penelitian lain dari China yang juga melakukan penelitian pada kasus dengan keluhan gastrointestinal mendapatkan dari 95 kasus yang diteliti, 58 pasien (61.6%) memiliki gejala gastrointestinal. Adapun gejala gastrointestinal yang muncul antara lain diare sebanyak 24.2%, mual 17.9%, muntah 4.2 % dan gangguan fungsi hati yang ditandai oleh peningkatan

SGOT/SGPT sebanyak 32.6%. Pada 6 pasien yang mengalami masalah gastrointestinal ini dilakukan pemeriksaan endoskopi dan dilakukan biopsi ternyata virus COVID-19 ini ditemukan di beberapa lokasi gastrointestinal antara lain esofagus, gaster, duodenum dan rektum. Pada pasien-pasien ini juga dilakukan pemeriksaan virus pada feses dan mendapatkan bahwa 52.4% mendapatkan virus pada fesesnya. Sekali lagi hal ini memastikan bahwa virus COVID-19 ini bisa menempel pada saluran cerna dan bisa ditemukan pada feses. Pada penelitian yang dilakukan di Singapura ternyata pada 50% kasus yang diperiksa ditemukan virus pada feses pada 50 % kasus, tetapi ternyata pada pasien dengan feses positif COVID-19 gejala gastrointestinal yang muncul hanya pada setengah kasus. Untuk informasi tambahan selain ditemukan pada feses, virus COVID-19 juga bisa teridentifikasi pada swal anus maupu swab rektal. Hal penting yang harus dilakukan bahwa pada feses masih bisa ditemukan virus COVID-19, dan bisa saja transmisi virus terjadi dari aerosol yang keluar melalui feses tersebut. Oleh karena itu penting sekali bahwa memang selama isolasi mandiri tempat tidur dan toilet mereka sebaiknya dipisah

5.6. Trombosis dan Gangguan Koagulasi:

Kasus penyakit trombotik pada individu yang terinfeksi COVID-19 dilaporkan sebanyak 31%. Angka tersebut cenderung rendah pada individu yang tidak dirawat inap dengan gejala ringan atau tanpa gejala. Risiko trombotik meningkat dengan keparahan penyakit COVID-19, dimana pasien yang mengalami perawatan intensif memiliki risiko yang lebih tinggi. Berdasarkan studi yang dilakukan di Jerman, risiko trombotik tersebut tetap tinggi pada periode gelombang COVID-19 kedua dan sebanding dengan gelombang periode pertama. Hiperkoaguabilitas yang diinduksi COVID-19 dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap keseluruhan luaran dari COVID-19. Sampai saat ini, belum terdapat data uji klinik yang memadai mengenai hal tersebut, namun studi observasional telah menunjukkan bukti ilmiah yang menjanjikan dalam penggunaan antikoagulan pada individu berisiko tinggi.

Berbagai laporan menunjukkan tingginya kejadian tromboemboli vena (*Venous Thrombotic Events/VTE*) pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, terutama pada pasien dengan gejala berat, yang mirip dengan tingkat VTE pada pasien dengan infeksi virus pneumonia lainnya, termasuk SARS dan MERS. COVID-19 berasosiasi dengan abnormalitas marker hiperkoagulasi, termasuk peningkatan level D-dimer, fibrinogen, faktor VIII, pemendekan masa tromboplastin parsial yang teraktivasi (*activated Partial Thromboplastin Time/aPTT*), peningkatan skor *sepsis induced coagulopathy* (SIC), dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) berdasarkan kriteria *The International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Marker tersebut berasosiasi dengan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19.

Untuk menegakkan diagnosis koagulopati, ISTH merekomendasikan pemeriksaan D-dimer, waktu protrombin (*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 (misalnya gangguan fungsi hati, pasien dengan penyakit kardiovaskular) karena pada mereka dapat terjadi peningkatan kadar D-dimer meskipun tanpa disertai infeksi. Pada pasien COVID-19 berat dengan risiko perburukan koagulopati dan menjadi DIC, dapat ditambahkan pemeriksaan fibrinogen untuk menilai perburukan atau diagnosis awal terjadinya DIC.

5.7. Cedera Miokardium pada Infeksi COVID-19

Virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menjadi penyebab *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) diketahui menyebabkan gangguan sistem pernapasan dengan tingkat infeksi yang beragam dari tanpa manifestasi (asimtomatik) hingga manifestasi berat yang membutuhkan rawat ruang intensif, ventilasi mekanik, hingga *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). Namun, diketahui bahwa virus SARS-CoV-2 juga menyerang saluran cerna dan mengakibatkan miokarditis atau cedera miokardium. Cedera miokardium sebagai manifestasi dari COVID-19 menjadi

salah satu sorotan karena mengakibatkan peningkatan mortalitas, kebutuhan perawatan *intensive care unit*, dan beratnya penyakit intra perawatan rumah sakit. Pasien dengan cedera miokardium memiliki faktor risiko hipertensi, DM, dan penyakit jantung. Keterlibatan cedera miokardium pada pasien dengan COVID-19 perlu menjadi perhatian karena akan menentukan prognosis pasien, kebutuhan akan ruang rawat intensif, serta biaya perawatan yang tentu akan meningkat.

Patogenesis Cedera Miokardium Akibat COVID-19

Hingga saat ini belum diketahui mekanisme pasti terjadi cedera miokardium akibat COVID-19, namun diketahui terdapat tiga proses patogenesis:

1. Interaksi antara virus SARS-CoV-2 dengan *angiotensin convertase enzyme-2* berakibat pada terjadinya: kardiomiopati, disfungsi kardiak, dan gagal jantung.
2. Virus SARS-CoV-2 berpotensi menginvasi langsung otot jantung berakibat pada kerusakan otot jantung. Hal tersebut didasarkan pada ditemukannya *ribonucleic acid* (RNA virus) SARS-CoV-2 di otot jantung dari orang yang meninggal.
3. Aktivasi sitokin inflamasi berupa TNF α dan TGF- β yang memiliki efek berupa disfungsi otot jantung dan reaksi inflamasi yang berpotensi mengakibatkan kerusakan otot yang terus menerus.

Faktor Risiko Cedera Miokardium Akibat COVID-19

Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya cedera miokardium:

- **Usia tua:** Rata-rata pasien dengan cedera miokardium berusia 66 tahun.
- **Gangguan metabolik:** Pasien dengan cedera miokardium memiliki prevalensi (faktor risiko) hipertensi, diabetes mellitus, dan penyakit jantung

Diagnostik Cedera Miokardium Akibat COVID-19

Tidak ada gejala khusus

Cedera miokardium pada pasien COVID-19 diketahui memiliki beberapa gejala yang serupa dengan keluhan pada penyakit jantung seperti nyeri dada ataupun sesak napas. Namun, tidak ada perbedaan bermakna pada gejala yang muncul antara pasien terinfeksi COVID-19 yang mengalami cedera miokardium ataupun yang tidak mengalami cedera miokardium. Gejala berupa sesak napas, batuk, demam, nyeri dada, myalgia, pusing, mual atau muntah, serta diare dialami pada proporsi yang sama antara pasien COVID-19 dengan cedera atau tanpa cedera miokardium.

Pemeriksaan penunjang

- **Pemeriksaan EKG**

Pemeriksaan paling awal yang dapat digunakan ketika mencurigai pasien dengan COVID-19 dengan keterlibatan cedera miokardium adalah kelainan pada pemeriksaan EKG. Hal ini ditunjukkan pada salah satu laporan kasus oleh Saus PS, dkk yang menunjukkan terdapatnya gelombang T inversi yang difus pada lead II, III, aVF, V2-V6.⁵ Variasi gambaran EKG yang cukup khas pada pasien COVID-19 dengan keterlibatan cedera miokardium adalah: **Segmen ST elevasi atau depresi baik yang regional maupun difus, perubahan gambaran iskemik EKG selama perawatan di rumah sakit, gangguan konduksi, serta gambaran voltase rendah (*low voltage*)**

- **Pemeriksaan Rontgen Toraks**

Tidak ada perbedaan bermakna pada pemeriksaan rontgen toraks antara pasien COVID-19 dengan atau tanpa cedera miokardium

- **Pemeriksaan laboratorium**

Terdapat peningkatan enzim jantung (Hs Troponin I, Hs Troponin T, Troponin T, Troponin I dan CKmb) melampaui batas atas 99 persentil merupakan dasar diagnostik Cidera Miokard

Terdapat beberapa perbedaan parameter laboratorium lain dengan angka yang cenderung lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan cedera miokardium: **NTpro BNP, laktat, CRP, interleukin 6, Laktat dehidrogenase, ferritin, D-Dimer, serta procalcitonin.**

- **Pemeriksaan Ekokardiografi:**

Pemeriksaan ekokardiografi dapat dilakukan sesuai indikasi klinis. Terdapat lima kelainan mayor ekokardiografi yang bisa ditemukan:

- a. Gerakan abnormal ventrikel kiri
- b. Disfungsi ventrikel kanan
- c. Efusi perikardium
- d. Disfungsi global ventrikel kiri
- e. Disfungsi diastolik grade II atau III

Membedakan dengan sindrom koroner akut

Perlu dibedakan peningkatan enzim jantung akibat cedera miokard akut iskemik (sindrom koroner akut) atau cedera miokard. Pada cedera miokard non iskemia dan iskemia terjadi peningkatan dan/atau penurunan enzim jantung yang bermakna. Pada cedera miokard kronik tidak ditemukan peningkatan dan/atau penurunan enzim jantung secara bermakna. Peningkatan dan/atau penurunan enzim jantung bermakna, ditandai bila terjadi peningkatan dan/atau penurunan kadar enzim jantung lebih dari 20% pada pemeriksaan enzim jantung ke dua (serial).

Dengan hasil pemeriksaan yang hampir mirip dengan sindrom koroner akut, seringkali pasien berakhir dengan label penyakit jantung koroner, namun tidak berarti seluruh pasien tersebut harus dikirim ke laboratorium kateterisasi jantung untuk membuktikan bukan sebuah sindrom koroner akut.

Pasien dengan cedera miokard akut iskemik (infark miokard akut) memiliki keluhan nyeri dada terutama pada saat datang ke rumah sakit (**onset awal**) sedangkan cedera miokardium akut non iskemia, akibat COVID-19, dengan (**onset yang lebih akhir**) rata-rata di hari ke-5, memiliki nilai elevasi troponin yang lebih

tinggi, nilai D-Dimer yang lebih tinggi, serta hampir pasti ditemukan gangguan gerakan dinding ventrikel kiri.

Tatalaksana Cedera Miokardium Akibat COVID-19

Hingga saat ini, masih banyak terapi yang diteliti untuk penatalaksanaan cedera miokardium akibat COVID-19. Namun, sudah ada beberapa terapi yang diajukan sebagai tatalaksana cedera miokardium akibat COVID-19, yaitu:

- **Terapi antiviral:** penggunaan berbagai macam terapi antiviral, salah satunya Remdesivir dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan infeksi COVID-19 derajat sedang hingga berat
- **Ace-inhibitor:** sesuai dengan mekanisme dari over aktivasi berlebihan angiotensin II, penggunaan ace-inhibitor (ACE-I) atau angiotensin II receptor blocker (ARB) dapat menurunkan angka mortalitas dan kebutuhan akan ventilasi mekanik pada pasien *non-severe acute respiratory syndrome* (SARS). **Tatalaksana cytokine storm:** tatalaksana *cytokine storm* melibatkan tatalaksana anti-syok, simptomatik dan suportif, serta pemberian steroid. Perlu diperhatikan, pemberian steroid dosis tinggi dapat berakibat pada pemanjangan waktu bersihan virus.
- **Terapi suportif:** terapi suportif pada cedera miokardium meliputi tatalaksana cedera miokardium pada umumnya. Pada kondisi ejeksi fraksi yang turun pemberian obat *anti-failure* seperti retriksi cairan. Pengobatan ACE-I, beta blocker, diuretik, topangan inotropik dan vasopresor apabila dibutuhkan, serta restriksi cairan.

5.8. Gagal jantung

Pasien dengan komorbid kardiovaskular mengalami peningkatan risiko tampilan gejala yang lebih berat dan risiko komplikasi COVID-19. Prevalensi hipertensi dan penyakit kardioserebrovaskular pada populasi COVID-19 mencapai 17,1%, dan 16,4% yang dirawat di rumah sakit, dan berisiko 2-3 kali lipat lebih tinggi mengalami manifestasi COVID-19 derajat berat.

Gagal jantung akut dapat mempersulit perjalanan klinis COVID-19, khususnya pada kasus yang berat. Adapun mekanisme yang mendasari gagal jantung akut pada COVID-19 dapat meliputi iskemia miokard akut, infark atau peradangan (miokarditis), sindroma distres napas akut, cedera ginjal akut dan hipervolemia, kardiomiopati yang diinduksi stres (Takotsubo kardiomiopati), miokarditis, dan takiaritmia. Pneumonia COVID-19 itu sendiri dapat menyebabkan status hemodinamik yang memburuk karena hipoksemia, dehidrasi, dan hipoperfusi.

Level BNP / NT-proBNP yang meningkat secara signifikan juga menunjukkan gagal jantung akut. Penggunaan *bedside point of care* (POC) *transthoracic echocardiography* (TTE) dapat dipertimbangkan, dengan perhatian untuk mencegah kontaminasi dari pasien personil medis dan/atau peralatan.

Strategi pengobatan yang sama untuk gagal jantung akut dapat diterapkan pada pasien dengan dan tanpa COVID-19.

Pada pasien gagal jantung yang dicurigai COVID-19, penilaian klinis rutin, pengukuran suhu dengan perangkat non-kontak, EKG (aritmia, iskemia miokard, miokarditis), rontgen dada (kardiomegali, pneumonia COVID-19) dan temuan laboratorium (peningkatan tingkat sedimentasi, fibrinogen, protein C-reaktif, dan limfositopenia) dapat memberikan petunjuk diagnostik.

Transtorakal ekokardiografi dan CT scan toraks dapat digunakan untuk penilaian lebih lanjut untuk melihat kelainan paru-paru sebagai diagnosis banding gagal jantung seperti fibrosis, emboli paru, dll.

Perhatian terutama harus diberikan pada pencegahan penularan virus ke penyedia layanan kesehatan ataupun terjadinya kontaminasi peralatan. Pasien dengan gagal jantung kronik harus mengikuti langkah-langkah perlindungan untuk mencegah infeksi. Pasien gagal jantung stabil yang dapat beraktivitas (tanpa keadaan darurat jantung) harus mengurangi kunjungan ke rumah sakit. Terapi medis yang disarankan sesuai pedoman (termasuk beta-blocker, ACEI, ARB dan antagonis reseptor mineralokortikoid), harus dilanjutkan pada pasien gagal jantung kronik, terlepas dari terdapat atau tidaknya infeksi COVID-19.

Telemedicine harus dipertimbangkan sedapat mungkin untuk memberikan saran medis dan tindak lanjut dari pasien gagal jantung yang stabil.

5.9. Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu komorbid yang paling sering ditemui pada pasien COVID-19. Hipertensi juga banyak terdapat pada pasien COVID-19 yang mengalami ARDS. Saat ini belum diketahui pasti apakah hipertensi tidak terkontrol merupakan faktor risiko untuk terjangkit COVID-19, akan tetapi pengontrolan tekanan darah tetap dianggap penting untuk mengurangi beban penyakit. SARS-CoV-2, virus yang mengakibatkan COVID-19, berikatan dengan ACE2 di paru-paru untuk masuk ke dalam sel, sehingga penggunaan *penghambat angiotensin converting enzym (ACE inhibitor)* dan *angiotensin receptor blockers (ARB)*, 2 golongan obat yang sering digunakan dalam mengontrol hipertensi, dipertanyakan akan memberikan manfaat atau merugikan, karena ACE inhibitor dan ARB meningkatkan ACE2 sehingga secara teoritis akan meningkatkan ikatan SARS-Cov-2 ke paru-paru. Akan tetapi, ACE2 menunjukkan efek proteksi dari kerusakan paru pada studi eksperimental. ACE2 membentuk angiotensin 1-7 dari angiotensin II, sehingga mengurangi efek inflamasi dari angiotensin II dan meningkatkan potensi efek antiinflamasi dari angiotensin 1-7. ACE inhibitor dan ARB, dengan mengurangi pembentukan angiotensin II dan meningkatkan angiotensin 1-7, mungkin dapat berkontribusi dalam mengurangi inflamasi secara sistemik terutama di paru, jantung, ginjal dan dapat menghilangkan kemungkinan perburukan menjadi ARDS, miokarditis, atau cedera ginjal akut (*acute kidney injury*).

Faktanya ARB telah disarankan dalam pengobatan Covid-19 dan komplikasinya. Peningkatan ACE2 terlarut dalam sirkulasi mungkin dapat mengikat SARS-CoV-2, mengurangi kerusakan pada paru atau organ yang memiliki ACE2. Penggunaan ACE2 rekombinan mungkin menjadi pendekatan terapeutik untuk mengurangi viral load dengan mengikat SARS-CoV-2 di sirkulasi dan mengurangi potensi ikatan ke ACE2 di jaringan. Penggunaan

obat-obatan ini harus dilanjutkan untuk mengontrol tekanan darah dan tidak dihentikan, dengan dasar dari bukti yang ada saat ini.

Beberapa tinjauan sistematis dan meta analisis melaporkan pemberian ACE inhibitor dan ARB tidak meningkatkan progresivitas penyakit Covid-19, sehingga ACE inhibitor dan ARB tetap dapat digunakan sebagai terapi antihipertensi pada populasi pasien COVID-19. *European Society of Cardiology* (ESC) juga tetap merekomendasikan pemberian ACE inhibitor dan ARB sebagai upaya mengendalikan hipertensi pada pasien COVID-19 dikarenakan efek negatif kedua obat ini tidak memiliki basis kaidah ilmiah.

Penggunaan ACE inhibitor atau ARB tidak berhubungan dengan peningkatan risiko COVID 19 dan didapatkan penurunan derajat keparahan COVID 19 dengan ACE inhibitor atau ARB pada populasi umum dan kelompok pasien dengan hipertensi. Risiko kematian karena semua sebab (*all-cause death*) mengalami penurunan dengan terapi ACE inhibitor atau ARB pada populasi umum dan populasi pasien dengan hipertensi. Direkomendasikan pemberian RAAS inhibitor tetap dilanjutkan.

Ada kemungkinan bahwa hubungan yang dilaporkan antara hipertensi dan risiko komplikasi berat atau kematian akibat infeksi COVID-19 dapat dikacaukan oleh kurangnya penyesuaian usia. Saat ini tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko independen untuk komplikasi berat atau kematian akibat infeksi COVID-19. Meskipun banyak spekulasi, saat ini tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa pengobatan sebelumnya dengan ACEI atau ARB meningkatkan risiko infeksi COVID-19, atau risiko munculnya komplikasi berat dari infeksi COVID-19. Pengobatan hipertensi harus mengikuti rekomendasi yang ada dalam pedoman dari ESC (*European Society of Cardiology*) dan ESH (*European Society of Hypertension*). Tidak ada perubahan untuk rekomendasi pengobatan ini yang diperlukan selama pandemi COVID-19. Pasien yang diisolasi sendiri dengan kondisi hipertensi dan sedang dirawat tidak perlu mengunjungi rumah sakit untuk kunjungan pemeriksaan rutin

selama pandemi ini. Pasien dapat menggunakan pemantauan tekanan darah di rumah secara berkala, dengan konferensi video, atau konsultasi telepon hanya jika diperlukan. Pasien dengan hipertensi mungkin mengalami risiko yang meningkat terhadap aritmia jantung akibat dari penyakit jantung yang mendasarinya, atau akibat dari seringnya pasien mengalami hipokalemia pada kondisi infeksi COVID-19 berat. Terapi antihipertensi mungkin perlu dihentikan sementara pada pasien infeksi akut di rumah sakit yang mengalami hipotensi atau cedera ginjal akut sekunder akibat infeksi COVID-19 yang berat. Pada pasien yang sebelumnya dirawat karena hipertensi yang memerlukan ventilasi invasif, obat antihipertensi parenteral hanya diindikasikan untuk mereka yang mengalami hipertensi berat persisten.

5.10. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Pasien PPOK berisiko terhadap COVID-19, terutama pada PPOK yang berat dengan VEP₁ prediksi kurang dari 50%, riwayat eksaserbasi dengan perawatan di rumah sakit, membutuhkan oksigen jangka panjang, gejala sesak dan dengan komorbid lainnya.

Pasien PPOK pada masa pandemi COVID-19 ini disarankan untuk meminimalisir konsultasi secara tatap muka. Bila ada konsultasi secara tatap muka maka perlu dilakukan skrining terlebih dahulu melalui telepon untuk memastikan pasien tidak ada gejala COVID-19. Pasien segera berobat bila terdapat gejala atau perubahan dari gejala sehari-hari yang mengarah ke COVID-19 ke rumah sakit rujukan COVID-19.

Tindakan pencegahan perlu dilakukan untuk menghindari terpajan coronavirus seperti menjaga jarak, menggunakan masker, sering mencuci tangan, tidak menyentuh muka, hidung, mulut dan mata dan menghindari kontak dengan orang yang mungkin telah terinfeksi COVID-19.

Pasien PPOK diminta untuk tetap menggunakan secara rutin obat inhaler atau oral yang sudah teratur digunakan. Demikian juga

bagi pasien PPOK yang terinfeksi COVID-19 atau dicurigai terinfeksi COVID-19. Tidak ada bukti bahwa penggunaan kortikosteroid inhaler (ICS) atau oral untuk PPOK harus dihindari pada pasien PPOK selama masa pandemi COVID-19. Namun penggunaan ICS untuk pasien PPOK dipertimbangkan pada pasien dengan riwayat rawat inap karena eksaserbasi PPOK, ≥ 2 eksaserbasi dalam satu tahun, eosinofil darah >300 sel/ul, riwayat atau konkomitan asma, sehingga bila tidak memenuhi hal tersebut tidak dianjurkan pemberian ICS. Pada pasien PPOK yang mendapat terapi ICS dosis tinggi dipertimbangkan untuk menurunkan ke dosis standar. Pasien PPOK dengan eksaserbasi ditatalaksana sesuai dengan pedoman nasional yang sudah ada.

5.11. Tuberkulosis (TB)

Secara umum pasien TB tetap harus patuh menjalani pengobatan TB sampai sembuh. Pasien tetap harus menerapkan protokol kesehatan seperti etiket batuk, praktik hidup sehat dan bersih, rajin mencuci tangan, menjaga jarak dan memakai masker. Pasien tetap diberikan pengobatan anti-TB (OAT) sesuai standar untuk suspek, *probable* dan pasien terkonfirmasi COVID-19. Prinsip yang dianjurkan adalah pengobatan TB tetap berjalan tanpa pasien harus terlalu sering mengunjungi fasyankes TB untuk mengambil OAT.

- a. Pasien suspek dan pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan Gejala Ringan atau Tanpa Gejala
 - Pasien diberikan obat sesuai tatalaksana COVID-19 dengan melakukan isolasi diri 14 hari sambil menunggu swab COVID-19
 - Pasien TB diberikan sejumlah OAT untuk periode tertentu sehingga stok OAT yang memadai harus disediakan selama isolasi diri atau selama dirawat
 - Pemantauan pengobatan dapat diselenggarakan secara elektronik menggunakan metode non tatap muka, misalnya fasilitas *video call* yang dapat membantu pasien menyelesaikan pengobatan TB mereka
 - Pasien TB sensitif obat pada fase pengobatan intensif, pemberian OAT diberikan dengan interval tiap 14-28 hari

- Pasien TB sensitif obat pada fase pengobatan lanjutan, pemberian OAT diberikan dengan interval tiap 28-56 hari
- Pasien TB resisten obat pada fase pengobatan intensif, pemberian OAT oral diberikan dengan interval tiap 7 hari.
- Pasien TB resisten obat pada fase pengobatan lanjutan, pemberian OAT oral diberikan dengan frekuensi tiap 14- 28 hari dengan memperkuat pengawas minum obat (PMO)
- Interval pemberian OAT bisa diperpendek melihat kondisi pasien
- Pasien TB resisten obat yang belum terkonfirmasi COVID-19 namun masih menggunakan terapi injeksi diharapkan tetap melakukan kunjungan setiap hari ke faskes yang ditunjuk dan selalu menggunakan masker. Diupayakan injeksi dilakukan di Faskes terdekat dari rumah pasien dengan tetap memperhatikan keamanan petugas faskes tujuan
- Pada pasien TB resisten obat yang juga terkonfirmasi COVID-19 dan masih menggunakan terapi injeksi tetap mendapat terapi dari Faskes yang ditunjuk dengan petugas yang mendatangi kerumah pasien atau tempat pasien isolasi diri. Petugas yang memberikan terapi injeksi tetap harus memperhatikan keamanan dengan menggunakan APD yang lengkap dan sesuai standar penanganan COVID-19
- Pasien suspek yang dirawat inap mendapat OAT sesuai standar
- Pasien dan keluarganya harus diberikan informasi terkait efek samping dan tanda-tanda bahaya yang mungkin terjadi dan apa yang harus dilakukan jika kondisi tersebut muncul
- Pasien TB yang masih batuk agar tetap memakai masker baik di rumah maupun saat keluar rumah, dan disarankan untuk memiliki ruang tidur yang terpisah dengan anggota keluarga lainnya

- Pemberian Terapi Pencegahan TB diberikan 2 bulan sekali dengan kewajiban lapor perkembangan ke petugas kesehatan melalui telepon atau sarana komunikasi lainnya minimal setiap bulan sekali
 - Pasien atau keluarga proaktif menghubungi petugas kesehatan jika ada keluhan atau efek samping obat
- b. Pasien TB Terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala sedang dan berat
- Pasien dengan gejala sedang dan berat mendapat OAT sesuai standar di Rumah Sakit tempat pasien dirawat

BAB VI
TATALAKSANA COVID-19
PADA ANAK, REMAJA DAN NEONATUS

6.1. Definisi kasus

Definisi operasional kasus COVID-19 pada anak dan neonatus yaitu kasus suspek, kasus *probable*, kasus konfirmasi dan kontak erat. Definisi kasus ini mengikuti Panduan Kementerian Kesehatan RI. Pada anak manifestasi klinis dari COVID-19 dapat meliputi manifestasi sistemik di luar gejala respirasi seperti demam yang disertai diare, muntah, ruam, syok, keterlibatan jantung dan organ lain yang dikenal sebagai *multisystem inflammatory syndrome* pada COVID-19 (MIS-C). Untuk itu, klinisi perlu mengetahui kondisi MIS-C pada anak dan menatalaksananya. Apabila menemukan tanda dan gejala MIS-C pada anak, klinisi dapat menegakkan diagnosis berdasarkan pemeriksaan serologi antibodi.

6.2. Derajat penyakit

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan hasil pemeriksaan penunjang, maka klasifikasi klinis dapat dibagi menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis (**Tabel 10**).

Tabel 10. 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: ≥ 60 x/menit, 2–11 bulan: ≥ 50 x/menit, 1–5 tahun: ≥ 40 x/menit, >5 tahun: ≥ 30 x/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</i> (ARDS) 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</i> (PARDS) 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"> a) Ruam atau konjungtivitis bilateral non purulenta atau tanda inflamasi mukokutaneus pada mulut, tangan dan kaki b) Hipotensi atau syok c) Gambaran disfungsi miokardium, perikarditis, vaskulitis, abnormalitas koroner (terdiri atas kelainan pada ekokardiografi, peningkatan Troponin/NT-proBNP) d) Bukti adanya koagulopati (dengan peningkatan PT, APTT, D-dimer) e) Gejala gastrointestinal akut (diare, muntah, atau nyeri perut) <p>DAN</p> <p>Peningkatan marker inflamasi seperti LED, CRP atau procalcitonin</p> <p>DAN</p> <p>Tidak ada penyebab keterlibatan etiologi bakteri yang menyebabkan inflamasi meliputi sepsis bakteri, sindrom syok karena Stafilokokkus atau</p>

Streptokokkus

DAN

Terdapat bukti COVID-19 (berupa RT-PCR, positif tes antigen atau positif serologi) atau kemungkinan besar kontak dengan pasien COVID-19

6.3. Pemeriksaan RT-PCR swab dan Virus

Pemeriksaan swab mengikuti panduan pemeriksaan yang sudah dijelaskan di atas. Pada kasus suspek dan *probable* COVID-19 dengan hasil swab nasoorofaring negatif, maka pemeriksaan swab dapat dilakukan dari rektal atau spesimen saluran napas bawah (mis. sputum).

Pemeriksaan virus SARS-CoV-2 dapat diambil dari saluran napas, feses, maupun spesimen lain seperti plasenta.

6.4. Pemeriksaan rapid antibodi

Pemeriksaan antibodi digunakan untuk mengetahui seroprevalensi yang membantu surveilans epidemiologi COVID-19. Pemeriksaan rapid antibodi juga sangat penting dilakukan pada pada anak dengan kecurigaan MIS-C. Namun demikian, walaupun hasil PCR SARS-CoV-2 negatif, diagnosis MIS-C tetap dapat ditegakkan yaitu cukup dengan adanya bukti epidemiologi.

6.5. Pemeriksaan antigen terhadap SARS-COV-2

Pada saat ini WHO (16 Desember 2020) memasukkan rapid antigen sebagai tes diagnostik dalam penegakkan kasus COVID-19. Penggunaan tes ini dapat membantu apabila sarana pemeriksaan RT-PCR terbatas, harganya lebih murah dan hasil lebih cepat. Namun, perlu ketepatan dalam waktu dan cara pengambilan sampel.

6.6. 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.

1. Kontak Erat Tanpa gejala

a. Karantina dan Pemantauan

- Peraturan karantina di Indonesia selalu diperbarui oleh karena itu penting untuk mengikuti aturan terbaru, karena berkembangnya varian baru, antara lain Omicron.
- Lama waktu karantina tergantung apakah individu melakukan perjalanan ke Luar Negeri dan dibedakan pula dari negara yang dikunjungi
- Karantina dilakukan pula oleh anak yang kontak dengan pasien COVID-19
- Pasien melakukan pemantauan mandiri di rumah dan dipantau melalui telepon/telekonsultasi oleh petugas FKTP atau tenaga kesehatan lainnya

b. Pemeriksaan Penunjang

- Pemeriksaan PCR mengikuti panduan di atas

c. Non-farmakologis

- Nutrisi adekuat
- Berikan edukasi terkait tindakan yang perlu dikerjakan (*leaflet* untuk dibawa ke rumah)

Pasien:

- Pasien mengukur suhu tubuh 2 kali sehari, pagi dan malam hari
- Selalu menggunakan masker jika ke luar 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

- Upayakan WC/toilet terpisah, apabila tidak memungkinkan menggunakan WC/toilet paling akhir (setelah anggota keluarga lainnya)
- Menerapkan etiket batuk (diajarkan oleh tenaga medis)
- Alat makan-minum segera dicuci dengan air/sabun
- Berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya
- Pakaian yang telah dipakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik /wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci
- Membersihkan lingkungan kamar dan WC/toilet yang digunakan
- Ukur dan catat suhu tubuh tiap jam 7 pagi, jam 12 siang dan jam 19 malam
- Segera berinformasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$, sesak napas, atau munculnya keluhan kesehatan lainnya

Lingkungan/kamar:

- Perhatikan ventilasi, cahaya, dan udara
- Membuka jendela kamar secara berkala
- 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 yang mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu dll.

2. Tanpa gejala terkonfirmasi, suspek / probable / terkonfirmasi ringan

- a. Isolasi dan Pemantauan
 - Pada anak suspek dan konfirmasi Omicron, akan dilakukan perawatan di RS atau isolasi terpusat
 - Rawat jalan dan isolasi mandiri dilakukan untuk varian COVID-19 lainnya
- b. Pemeriksaan Penunjang
 - Pemeriksaan PCR ulang mengikuti panduan di atas.
- c. Non-farmakologis
 - Nutrisi adekuat
 - Edukasi terkait tindakan yang harus dilakukan (sama dengan edukasi kontak erat tanpa gejala).
- d. Farmakologis
 - Perawatan suportif
 - Pemberian Vit C (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) dan Zink 20mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun *evidence* belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.
 - Pada pasien dengan gejala ringan namun memiliki komorbid, perlu dipertimbangkan tata laksana sebagaimana pasien dengan gejala sedang

3. Suspek/*Probable*/ Terkonfirmasi Sedang

- a. Isolasi dan Pemantauan
 - Rawat inap isolasi
- b. Pemeriksaan Penunjang
 - Pemeriksaan swab PCR mengikuti ulang mengikuti panduan di atas.
 - Pemeriksaan laboratorium darah rutin dengan hitung jenis dan foto toraks, jika memungkinkan diperiksa pula CRP.

- Pemeriksaan lain seperti fungsi hati, fungsi ginjal, dan pemeriksaan lainnya sesuai indikasi/sesuai komorbid.
- Orangtua penunggu pasien diperiksa swab nasoro-faring
- c. Non-farmakologis
- Oksigenasi. Pada keadaan ini terdapat takipnu yang secara cepat menjadi hipoksia, maka perlu disiapkan oksigen
 - Infus cairan *maintenance*
 - Nutrisi adekuat.
- d. Farmakologis
- Perawatan suportif
 - Pemberian antivirus untuk SARS-CoV-2 (Tabel 12)
 - Antibiotik empirik lebih disukai dosis tunggal atau sekali sehari karena alasan *infection control*, yaitu ceftriaxon IV 50-100 mg/kgBB/24jam pada kasus pneumonia komunitas atau terduga ko-infeksi dengan bakteri dan/atau Azitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal (DPJP dapat memberikan jenis antibiotik lain sesuai dengan keputusan klinis, dengan menyesuaikan dengan pola kuman rumah sakit)
 - Kortikosteroid
 - Pemberian Vit C (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) dan Zink 20mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun *evidence* belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.

4. Kasus suspek berat dan kritis

- a. Isolasi dan Pemantauan
- Rawat inap – isolasi tekanan negatif.
- b. Pemeriksaan Penunjang
- Pemeriksaan swab PCR mengikuti panduan di atas
 - Orangtua penunggu pasien diperiksa swab nasoro-faring
 - Pemantauan laboratorium darah rutin berikut dengan hitung jenis dan foto toraks, ditambahkan dengan analisis gas darah

untuk menilai kondisi hipoksia yang akurat dan 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 dan EKG sesuai indikasi.

c. Non-farmakologis

- Terapi Oksigen
- Infus cairan
- Nutrisi adekuat, jika diputuskan menggunakan OGT/NGT maka harus dilakukan di ruangan isolasi tunggal atau bertekanan negatif dengan menerapkan standard PPI dengan APD level 3.

d. Farmakologis

- Perawatan suportif
- Pemberian antivirus untuk SARS-CoV-2 (Tabel 2)
- Antibiotik empirik lebih disukai dosis tunggal atau sekali sehari karena alasan *infection control*, yaitu ceftriaxon IV 50-100 mg/kgBB/24jam pada kasus pneumonia komunitas atau terduga ko-infeksi dengan bakteri dan/atau Azitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal (DPJP dapat memberikan jenis antibiotik lain sesuai dengan keputusan klinis, dengan menyesuaikan dengan pola kuman rumah sakit)
- Kortikosteroid
- Pemberian Vit C (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) dan Zink 20mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun *evidence* belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.

5. Kasus probable/konfirmasi berat dan kritis, MIS-C

a. Isolasi dan Pemantauan

- Ruangan intensif tekanan negatif (sesuai kondisi setempat).

b. Pemeriksaan Penunjang

- Pemeriksaan swab PCR mengikuti panduan di atas

- Pemantauan laboratorium darah rutin berikut dengan hitung jenis dan foto toraks, ditambahkan dengan analisis gas darah untuk menilai kondisi hipoksia yang akurat dan CRP. Pemeriksaan fungsi ginjal, fungsi hati, elektrolit, faktor koagulasi seperti d-dimer, fibrinogen, PT/APTT, penanda inflamasi seperti ferritin, LDH, IL-6 dan marker jantung seperti troponin/NT-pro BNP, ekokardiografi dan EKG sesuai indikasi.
- c. Non-farmakologis
- Terapi oksigen
 - Infus cairan
 - Nutrisi adekuat, jika diputuskan menggunakan OGT/NGT maka harus dilakukan di ruangan tekanan negatif dengan menerapkan standard PPI dengan APD level 3.
- d. Farmakologis
- Perawatan suportif
 - Pemberian antivirus untuk SARS-CoV-2 (Tabel 12)
 - Antibiotik empirik lebih disukai dosis tunggal atau sekali sehari karena alasan *infection control*, yaitu ceftriaxon IV 50-100 mg/kgBB/24jam pada kasus pneumonia komunitas atau terduga ko-infeksi dengan bakteri dan/atau Azitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal (DPJP dapat memberikan jenis antibiotik lain sesuai dengan keputusan klinis, dengan menyesuaikan dengan pola kuman rumah sakit)
 - Kortikosteroid
 - Pemberian Vit C (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) dan Zink 20mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun *evidence* belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.
 - Pemberian IVIG, kortikosteroid, antikoagulan, antiinflamasi lain seperti anti IL-6 diberikan dengan pertimbangan hati-hati melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit.

- Apabila hasil PCR SARS-CoV-2 negatif tetapi gejala klinis pasien berat maka disarankan untuk mencari etiologi virus lainnya dengan PCR virus lainnya

6.7. Pemberian antivirus potensial dan anti-inflamasi untuk infeksi COVID-19

Terapi definitif untuk COVID-19 masih terus diteliti, namun laporan efektivitas dan keamanan obat antivirus tersebut adalah pada pasien dewasa, sedangkan pada anak masih dalam penelitian. Pemberian anti SARS-CoV-2 pada anak harus mempertimbangkan derajat beratnya penyakit dan komorbid, serta persetujuan orang tua. Dosis pemberian antivirus potensial dan durasi pemberiannya dapat dilihat pada Tabel 12.

6.8. Pemantauan derajat keparahan pasien pada kasus anak dengan Covid-19

- Pemantauan derajat keparahan pasien yang disepakati oleh pakar intensif anak adalah nilai rasio SpO_2/FiO_2 (*SF ratio*)
- Pada pasien dengan tunjangan pernapasan non-invasif dapat digunakan indeks saturasi oksigen (*Oxygen Saturation Index/OSI*)
- Pada pasien dengan ventilasi mekanik invasif dapat dihitung indeks oksigenasi (*Oxygenation Index/OI*)
- Kadar FiO_2 disesuaikan untuk mencapai target saturasi perifer atau $SpO_2 < 97\%$ agar validitas penghitungan SF rasio dan OSI dapat dijaga
- Prediksi perburukan pirau intrapulmonal dapat dilakukan dengan menghitung dan memantau $AaDO_2$
- Kriteria P-ARDS yang digunakan sesuai dengan kriteria *Pediatric Acute Lung Injury Conference Consensus* (PALICC)

6.9. 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 SpO₂ 92-97% dengan FiO₂< 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 FiO₂ 0.35-0.4
- HFNC juga berisiko menyebabkan kontaminasi aerosol, karena tingkat kebocoran / *leak* yang tinggi.
- Jika target oksigenasi (SpO₂> 92 – 94 % dengan FiO₂< 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:

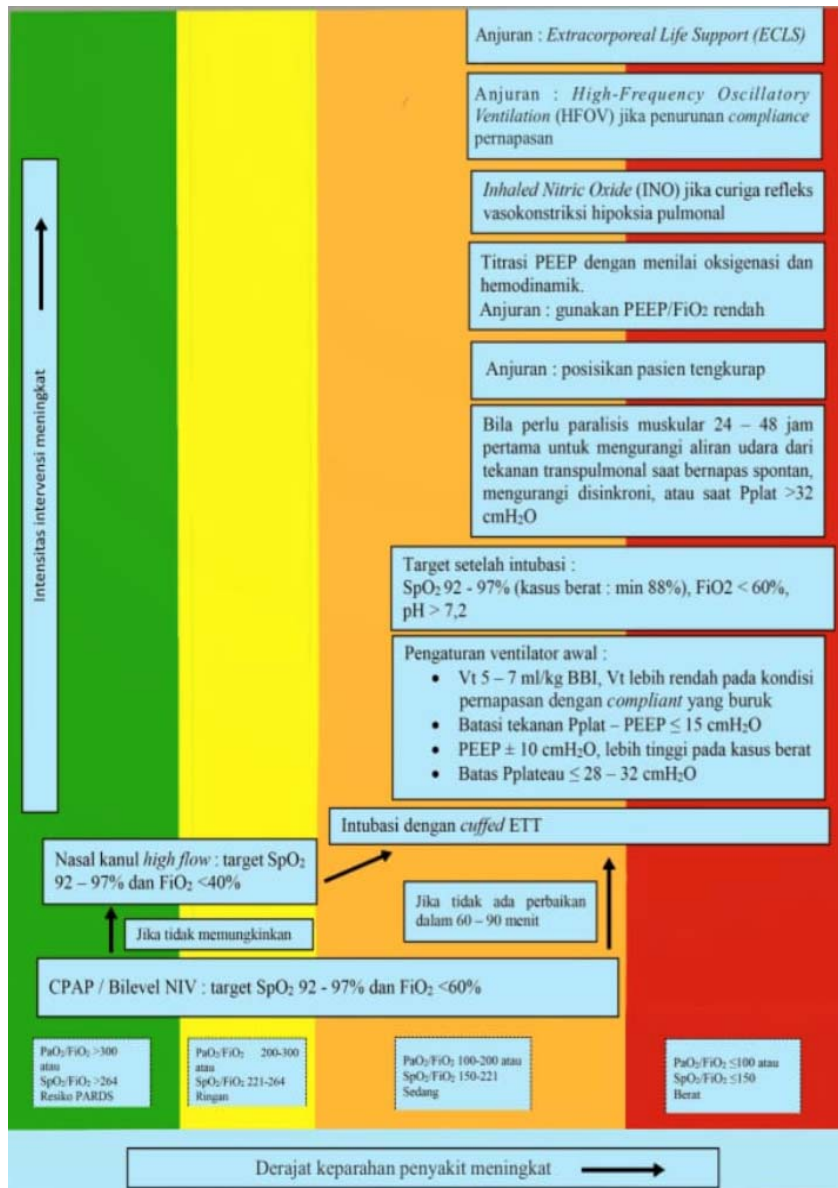
- $PaO_2/FiO_2 < 150$
- $OI \geq 12$
- $OSI \geq 10$
- dan atau $FiO_2 > 0.6$

Tindakan intubasi trakeal emergensi pada anak dengan Covid-19

Jika diperlukan tindakan intubasi, perhatikan hal-hal berikut:

- Pencegahan infeksi adalah prioritas utama: semua tim yang terlibat harus menggunakan APD sesuai standar dan tindakan dilakukan di ruang dengan tekanan negatif
- Jalur komunikasi harus tersedia untuk tim di dalam ruangan dan tim di luar ruangan
- Pastikan sudah tersedia *checklist* intubasi dan daftar peran masing-masing staf. Dalam melakukan intubasi minimalisasi petugas yang ada di ruang intubasi. Staf yang melakukan intubasi terdiri dari 3 orang, yaitu:
 - Intubator atau *operator airway* dilakukan oleh dokter yang paling berpengalaman dalam mengintubasi dan berperan untuk mengintubasi pasien dalam upaya pertama
 - Asisten *airway* bertugas membantu intubator membuka jalan napas, memastikan jalan napas *patent* dan memberikan bantuan pernapasan.
 - Asisten pemberi obat-obatan, bertugas memberikan obat-obatan selama proses intubasi dan melakukan monitoring atau pengawasan terhadap tindakan intubasi maupun kondisi pasien.

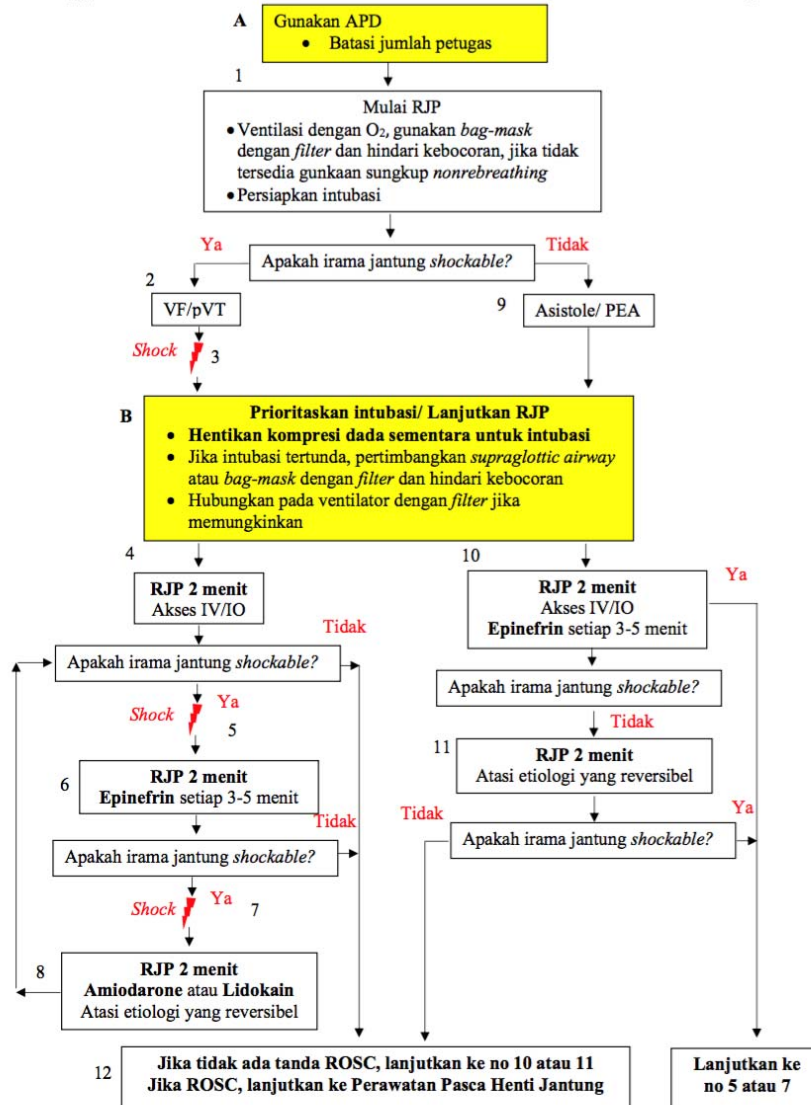
- Periksa monitor, akses IV, instrumen, obat-obatan, ventilator dan *suction*
- Pertimbangkan penggunaan *video laryngoscope*
- Pertimbangkan tahanan krikoid/*rapid sequence intubation* (RSI)
- Hindari ventilasi sungkup manual jika tidak diperlukan
- Jika diperlukan, gunakan teknik 2 orang, dengan oksigen aliran rendah dan batasi pemberian tekanan
- Pastikan *filter* tersedia antara *face mask* dan *bag*
- Intubasi dan konfirmasi dengan monitor kapnografi kontinu dan pemeriksaan visual kembang dada (hindari penggunaan stetoskop)
 - Jika menggunakan *video laryngoscope* - gunakan *disposable blade*
 - Bila pelumpuh otot telah diberikan, segera intubasi
 - Masukkan ETT hingga kedalaman yang ditentukan dan kembangkan *cuff* untuk menutup jalan nafas sebelum memulai ventilasi. Catat kedalaman ETT
 - Pasang NGT untuk dekompresi lambung sehingga tidak mengganggu ventilasi paru
 - Hindari melepas sambungan sirkuit; tekan dan putar semua konektor untuk mengunci. Klem selang endotrakeal saat melepas sambungan
 - Gunakan algoritma gagal intubasi jika terjadi kesulitan
 - Beri instruksi sederhana dan gunakan *closed loop communication*
 - Jika status pasien COVID-19 belum dikonfirmasi, aspirasi trakea untuk pemeriksaan virologi dilakukan dengan *closed suction*
 - Buang alat sekali pakai dengan aman setelah digunakan
 - Dekontaminasi alat yang dapat digunakan ulang sesuai instruksi. Setelah meninggalkan ruangan, lepas APD dengan teliti
 - Bersihkan ruangan 20 menit setelah intubasi (atau tindakan yang menghasilkan aerosol terakhir)
 - Simpan peralatan terkait lainnya di luar ruangan sampai dibutuhkan



Gambar 5. Algoritma Tata Laksana ARDS pada Anak dengan Infeksi COVID-19 (adaptasi dengan persetujuan komite konsensus PEMVECC 2020)



**ALGORITMA TATALAKSANA HENTI JANTUNG PADA ANAK
DENGAN SUSPEK ATAU KONFIRMASI COVID-19**



Gambar 6. Algoritma Tata Laksana henti jantung pada anak dengan suspek atau konfirmasi COVID-19

6.10. Tata Laksana Hiperkoagubilitas pada COVID-19

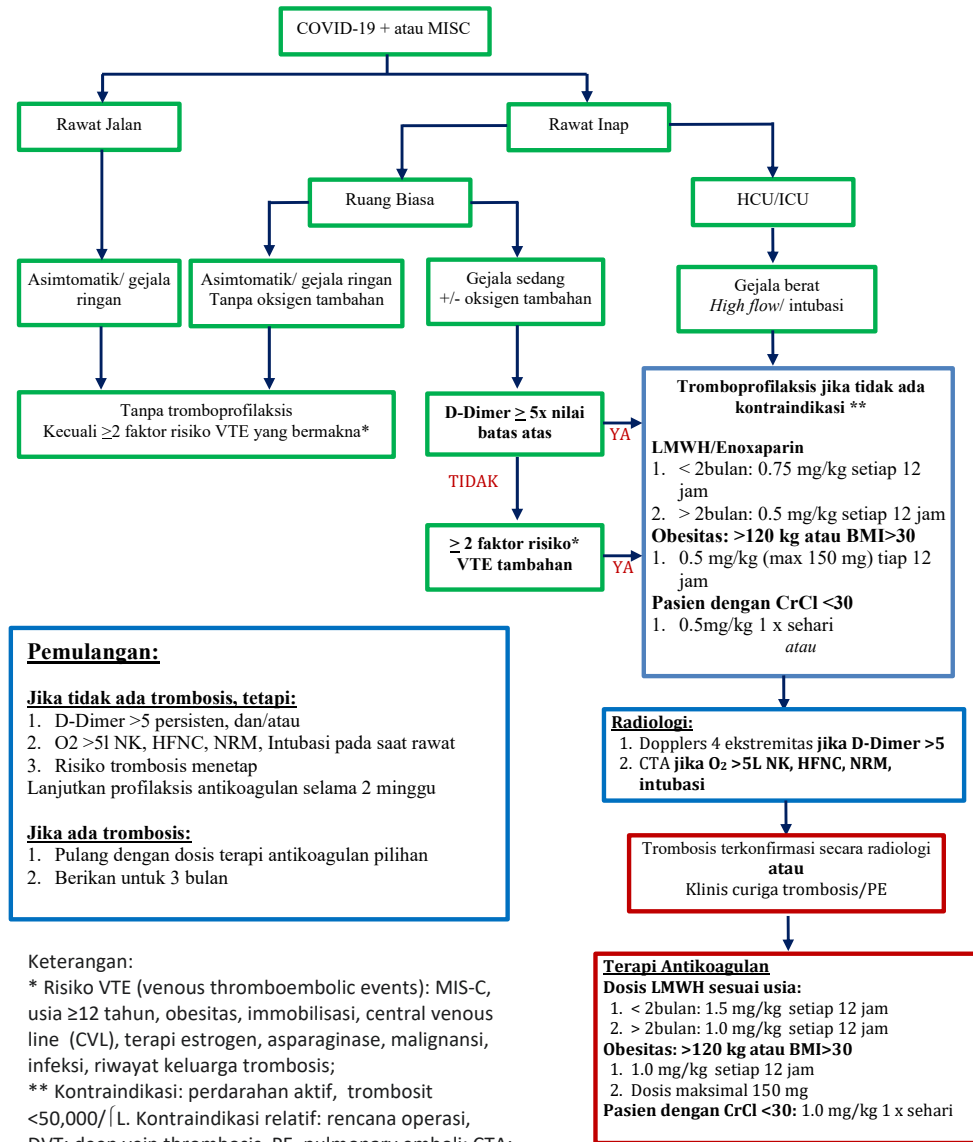
Profilaksis antikoagulan tidak secara rutin diberikan pada semua anak yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19. Semua anak yang dirawat inap harus dimonitor kemungkinan terjadinya thrombosis. Pemeriksaan awal rutin meliputi: darah tepi lengkap, D-Dimer, PT, aPTT, fibrinogen, ureum, kreatinin. Evaluasi adanya faktor risiko thrombosis:

1. Riwayat *venous thrombotic events* (VTE), riwayat keluarga VTE (1st degree relative)
2. Terpasang *central venous line* (cvl) atau alat intravaskular/jantung lain
3. Immobilisasi komplis
4. Malignansi aktif
5. Sakit autoimmune/inflammatory disease aktif/flare
6. Obesitas
7. Usia pubertal atau usia >12 tahun
8. Dehidrasi berat
9. Luka bakar luas
10. Pasca operasi/trauma berat
11. Mendapat terapi estrogen

Profilaksis antikoagulan tidak diberikan pada:

1. Trombositopenia <50.000/uL
2. Hipofibrinogenemia <100 mg/dL
3. Perdarahan aktif
4. Pemberian acetylsalicylate >5 mg/kg/hari
5. Ada rencana tindakan bedah atau operasi

Pada keadaan MIS-C, *KD-like* dan/atau keterlibatan jantung dan/atau trombotosis: tambahkan obat acetylsalicylic acid 3–5 mg/kg/hari. Bila terbukti ada trombosis atau emboli pulmonal, atau secara klinis diduga trombosis namun tidak dapat dilakukan pemeriksaan diagnostik, berikan antikoagulan dosis terapi. Konsultasikan dengan ahli hematologi anak bila memungkinkan.



Gambar 7. Algoritma Pemberian Antitrombotik pada Anak dengan COVID-19 atau MIS-C

Pemantauan:

- Pemeriksaan PT, INR, aPTT, D-dimer dan trombosit setiap 2 atau 3 hari. Pemeriksaan ini bukan untuk penyesuaian dosis namun untuk melihat derajat keparahan penyakit.
- Pemantauan klinis adanya trombosis atau emboli paru.
- Pada setiap anak dengan D-dimer meningkat 5 kali atau lebih dari batas atas dan mendapat antikoagulan
- sebaiknya lakukan USG doppler ekstremitas meskipun tidak ada gejala/tanda trombosis.

6.11. 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

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

- b) Didasari pada status definisi kasus maternal:
- c) Tersangka COVID-19, semua tindakan dan perawatan dalam isolasi fisik (penularan *droplet*), dengan APD tingkat-2.
- d) Konfirmasi COVID-19, semua tindakan *aerosol generated* dilakukan dalam ruang isolasi dengan APD tingkat-3.
- e) Pada status definisi kasus maternal belum jelas semua tindakan perawatan dalam isolasi fisik (kemungkinan penularan *droplet*/percikan ludah) risiko rendah, dengan APD tingkat-2 sampai ditentukan status definisi pasti, kecuali memerlukan terapi yang menyebabkan *aerosol generated* maka APD yang digunakan adalah tingkat 3.
- f) Penundaan pemotongan tali pusat berdasarkan pedoman Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, bayi baru lahir dari ibu tersangka atau terkonfirmasi COVID-19 tidak dilakukan.
- g) Inisiasi menyusui dini
 - Diskusikan dengan orang tua mengenai keuntungan dan kerugian IMD, serta cara penularan virus COVID-19.
 - IMD dilakukan atas keputusan bersama dengan orang tua
 - 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**.
 - Inisiasi menyusui dini dilakukan dengan mengutamakan pencegahan penularan COVID-19 yaitu ibu menggunakan APD minimal masker.
 - Rawat gabung
 - Bayi sehat dari ibu **kasus suspek** dapat dirawat gabung dan menyusui langsung dengan mematuhi protokol pencegahan secara tepat.
 - Bayi dari ibu **kasus konfirmasi** atau **kasus probable** dilakukan perawatan bayi di ruang isolasi khusus terpisah dari ibunya (tidak rawat gabung).
 - Jika kondisi ibu tidak memungkinkan merawat bayinya maka anggota keluarga lain yang kompeten dan tidak

terinfeksi COVID-19 dapat merawat bayi termasuk membantu pemberian ASI perah selama ibu dalam perawatan isolasi khusus

Rawat gabung untuk ibu suspek 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 ditempakan 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.

Rawat Gabung tidak dianjurkan bila

- Ruang rawat gabung berupa ruangan/bangsang bersama pasien lain.
- Ibu sakit berat sehingga tidak dapat merawat bayinya.

Nutrisi

Bila ibu dan keluarga menginginkan menyusui dan dapat patuh melakukan pencegahan penularan virus SARS-CoV-2 maka tenaga kesehatan akan membantu melalui edukasi dan pengawasan terhadap risiko penularan COVID-19. Menyusui ASI terutama bila klinis ibu tidak berat sehingga memungkinkan langkah tersebut.

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. Keluarga dan tenaga kesehatan memilih mencegah risiko penularan, dengan melakukan pemisahan sementara antara ibu dan bayi. 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 yang sesuai dengan memastikan penyiapan yang benar, aman dan diikuti bantuan relaktasi setelah ibu pulih. Selama perawatan isolasi khusus, ibu dapat tetap memerah ASI untuk mempertahankan produksi dan ASI perah tetap dapat diberikan sebagai asupan bayi. Selama perawatan isolasi khusus, ibu dapat tetap memerah ASI untuk mempertahankan produksi dan ASI perah tetap dapat diberikan sebagai asupan bayi. Ibu memakai masker selama memerah. Ibu mencuci tangan menggunakan air dan sabun selama minimal 20 detik sebelum memerah (disiplin dalam menjaga kebersihan tangan serta higienitas diri). Ibu harus membersihkan pompa serta semua alat yang bersentuhan dengan ASI dan wadahnya setiap selesai (sesuai manufaktur pabrik). ASI perah diberikan oleh tenaga kesehatan atau anggota keluarga yang tidak menderita COVID-19.
- 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 memakai masker selama memerah. Ibu menerapkan protokol pencegahan infeksi seperti poin a di atas.
- 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. Ibu menggunakan masker bedah. Ibu mencuci tangan dan membersihkan payudara dengan sabun dan air. Ibu menyusui bayinya. Orang tua harus mengerti bayi

berisiko tertular walaupun belum diketahui secara pasti. Untuk mengurangi risiko penularan pada pilihan ini, jika memungkinkan ibu harus menjaga jarak 2-meter dengan bayinya selama tidak menyusui.

Ibu dan bayi diperbolehkan pulang dengan meneruskan pembatasan fisik dan bayi diperiksa laboratorium bila terdapat keluhan. Ibu tersangka atau terkonfirmasi COVID-19 dapat menyusui kembali apabila sudah memenuhi kriteria bebas isolasi seperti panduan di atas.

Rekomendasi untuk penggunaan obat untuk tata laksana COVID-19 pada ibu hamil dan menyusui yang terinfeksi COVID-19 berdasar kajian literatur Lactmed, terangkum dalam tabel berikut Tabel 11.

Tabel 11. Keamanan obat yang dikonsumsi oleh ibu menyusui

Obat	Tinjauan	Rekomendasi
<i>Remdesivir, Favipiravir (Avigan), molnupiravir</i>	Tidak diketahui keamanan obat anti virus ini pada bayi yang disusui.	Belum terdapat bukti ilmiah yang cukup kuat
<i>Interferon β</i>	Kadar interferon beta-1a dalam ASI sangat kecil, tidak mungkin mencapai aliran darah bayi.	Aman
<i>Tocilizumab</i>	Hanya sejumlah kecil tocilizumab (antibodi kappa G1 (IgG1) antibodi manusia) yang terdeteksi dalam ASI dan tidak ada efek samping yang dilaporkan, tetapi harus digunakan dengan hati-hati terutama saat menyusui bayi yang baru lahir atau bayi prematur.	Aman, dengan pemantauan ketat
<i>N-acetylcysteine</i>	Tidak ada informasi tersedia tentang penggunaan acetylcysteine selama menyusui, untuk menghindari paparan terhadap bayi, ibu menyusui disarankan mempertimbangkan memompa dan membuang ASI mereka selama 30 jam setelah pemberian NAC.	Belum terdapat bukti ilmiah yang cukup kuat

Perawatan bayi baru lahir dari Ibu menderita COVID 19 dengan fasilitas terbatas atau pada keadaan khusus (bencana/overcrowded)

6.12. Resusitasi pada BBL

Resusitasi pada neonatus dapat dilakukan sesuai dengan alur resusitasi bayi baru lahir (BBL) IDAI 2017 bila diperlukan.

Bayi yang tidak memerlukan resusitasi dilanjutkan dengan perawatan rutin dan pemantauan. Bila bayi bugar/Vigorous setelah lahir dengan klinis stabil pada saat observasi selanjutnya, maka tata laksana bayi esensial mengikuti protokol pusat pelayanan kesehatan setempat.

Pemotongan tali pusat (delayed clamping), inisiasi menyusui dini (IMD) dan kontak kulit dapat dilakukan dengan menggunakan APD baik ibu (masker) maupun petugas kesehatan yang membantu proses tersebut. Edukasi pada ibu dan keluarga mengenai keuntungan dan cara penularan COVID 19 pada kegiatan tersebut dilakukan secara menyeluruh dan optimal. Penelitian oleh Jimenez dkk 2020 di Spanyol melaporkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada luaran terinfeksi COVID 19 pada neonatus yang dilakukan early vs delayed clamping (2/231 bayi vs 3/172 bayi). Penelitian ini menganjurkan pemotongan tali pusat dilakukan sesuai dengan protokol fasilitas kesehatan setempat.

Bayi segera dimandikan setelah masa adaptasi dan klinis stabil yaitu dalam 24 jam pertama untuk membersihkan virus yang mungkin menempel di kulit.

Penelitian oleh Kaufman dkk pada tahun 2021 di Amerika menunjukkan 62 neonatus yang lahir dari ibu terkonfirmasi COVID 19 dan mendapatkan perawatan rutin, perlekatan kulit, rawat gabung serta ASI, tidak ada yang memberikan hasil apus tenggorok positif pada 2 minggu pertama. satu orang bayi mendapatkan hasil RT PCT positif pada hari ke 20. Penelitian oleh Ronchi dkk melaporkan bahwa 60% dari 4000 BBL yang

lahir dengan ibu terinfeksi COVID 19 dan dirawat gabung, hanya < 2 % BBL tersebut terkonfirmasi positif.

6.13. Rawat Gabung :

- Ibu tidak bergejala atau sakit ringan dapat merawat bayinya dengan memperhatikan protokol kesehatan (masker, cuci tangan, higiene pribadi serta lingkungan)
- Ruang rawat gabung tersendiri
- bayi dapat diletakan di cots/inkubator
- jarak *cots*/inkubator 1-2 m dari tempat tidur Ibu
- Dalam merawat bayinya, ibu dapat dibantu oleh petugas kesehatan atau anggota keluarga yang sehat dengan memperhatikan protokol kesehatan.

6.14. Pemberian ASI

Hingga saat ini masih terdapat keterbatasan data tentang transmisi virus SARS-CoV-2 melalui ASI. Penelitian oleh Tablante dkk melaporkan bahwa sampel ASI dari 46 ibu yang terkonfirmasi COVID-19 hanya 3 diantaranya yang ditemukan partikel virus RNA SARS-CoV-2 berdasarkan pemeriksaan RT-PCR. Tiga bayi yang ibunya memiliki sampel ASI dengan temuan partikel virus RNA ini, 2 bayi mendapatkan hasil RT PCR negatif COVID-19 dan salah satunya mengonsumsi ASI. Satu bayi lainnya ditemukan terkonfirmasi positif COVID-19 walaupun masih belum dapat dipastikan secara jelas cara penularannya, yaitu melalui pemberian ASI atau droplet dari kontak dekat dengan ibu atau anggota keluarga lainnya yang terkonfirmasi COVID-19. Terdapatnya RNA SARS CoV 2 tersebut bukanlah berarti ditemukannya virus hidup yang bereplikasi di dalam ASI sehingga dapat menularkan ke bayi.

Selain itu, penelitian oleh Fox dkk menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap antigen virus SARS CoV-2, baik Ig A, Ig M dan Ig G dengan antibodi sekretori merupakan komponen terbanyak, pada 12 dari 15 sampel ASI ibu terkonfirmasi COVID-19. Namun, mekanisme dan durasi dalam memberikan perlindungan

melawan COVID-19 masih belum jelas sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

World Health Organization (WHO) pada Interim Guidance on Clinical Management of COVID-19 tetap merekomendasikan inisiasi menyusui dini (IMD) pemberian ASI pada masa pandemi ini, dengan protokol pencegahan dan kontrol infeksi, yakni mencuci tangan sebelum dan sesudah memegang bayi, menggunakan masker bedah selama pemberian ASI, dan menjaga kebersihan badan terutama payudara.

Pada ibu probable/terkonfirmasi COVID 19 yang memiliki gejala ringan atau tidak bergejala maka menyusui langsung dapat direkomendasikan dengan ibu menggunakan masker bedah dan mencuci tangan serta menjaga higienitas diri terutama payudara. Bila ibu memiliki gejala yang sedang/berat sehingga tidak bisa menyusui bayinya secara langsung, maka disarankan untuk pemerah ASI. Pencegahan terjadinya kontaminasi pada ASI perah juga harus diperhatikan. Pemberian ASI perah dapat dilakukan oleh ibu sendiri atau dibantu oleh orang lain yang sehat. Jika ibu sakit berat sehingga tidak dapat pemerah ASI, maka terdapat berbagai pilihan lain, seperti ASI donor atau formula. Pada saat memberikan edukasi pada ibu tenaga kesehatan harus mendukung pemberian ASI oleh ibu yang probable/terkonfirmasi COVID 19 karena manfaatnya lebih banyak dari kerugiannya dengan penekanan cara pencegahan infeksi seperti menggunakan masker bedah, cuci tangan dan menjaga higienitas tubuh serta lingkungan.

Pada ibu yang mendapat terapi untuk COVID 19 pada saat menyusui, sebagian besar obat-obat tersebut aman dan hanya sebagian kecil yang perlu pemantauan pada bayi seperti favipiravir yang saat ini masih dalam penelitian. Sebagian obat tersebut di sekresi ke dalam ASI dalam jumlah sangat kecil (ivermectin, interferon alpha), berat molekul yang besar (remdesivir, tocilizumab), penyerapan melalui saluran cerna (favipiravir) tidak baik atau obat tersebut memang telah di berikan pada BBL ataupun ibu menyusui serta aman.

Tabel 12. Klasifikasi Keamanan Obat pada perawatan ibu sebagai tata laksana COVID-19

Golongan farmakologi	Obat	Klasifikasi penggunaan pada laktasi
	Nitazoxianide	Kemungkinan aman
Antivirus	Favipiravir	Tidak terklasifikasikan
	Molnupiravir	Tidak terklasifikasikan
	Remdesivir	Aman
Kortikosteroid	Deksametason	Kemungkinan Aman
	Metilprednisolon	Aman
Imunomodulator	Interferon Alpha	Aman
	Interferon beta	Aman
	Tocilizumab	Aman

Diambil dari : Chaves RG, Lamounier JA, Santiago LB. Breastfeeding and Treatment for Coronavirus infection 2019 (Covid-19). Resid Pediatr. 2019: 1-6

Pemeriksaan penunjang

- Pada bayi yang bugar dan stabil, pemeriksaan apus tenggorok RT PCR dapat dilakukan 24-72 jam pertama kehidupan.
- Pemeriksaan selanjutnya tergantung pemeriksaan pertama, klinis bayi dan ketersediaan pemeriksaan laboratorium dalam 10-14 hari kemudian.

Penelitian di Amerika (CDC) tahun 2020 melaporkan bayi yang lahir dari ibu dengan hasil positif SARS-CoV-2 pada akhir persalinan sebanyak 2,6 % memberikan hasil positif dan apabila ibu tersebut menderita COVID pada 2 minggu menjelang persalinan, maka bayi yang terkonfirmasi positif lebih banyak yaitu sebesar 4,3 %. Pemeriksaan apus tenggorok pada penelitian ini telah positif pada 24-96 jam pertama kehidupan.

6.15. Pemulangan BBL

Bayi bugar dan klinis stabil dipulangkan sesuai protokol pusat pelayanan setempat. Bila ibu dipulangkan bersamaan dengan bayi karena klinisnya ringan atau tidak bergejala maka ibu dapat menyusui ASI dan mengasuh bayinya dengan memperhatikan proses. Dalam mengasuh bayinya ibu dapat dibantu anggota keluarga lain yang sehat dan tidak berisiko menderita COVID 19.

Bayi yang dipulangkan harus dipantau oleh pelayan kesehatan terdekat dengan domisili BBL tersebut. Pemantauan dapat dengan telekomunikasi berkala selama 14-20 hari setelah lahir

6.16. Prosedur Tata Laksana COVID-19 Pada Neonatus

Tabel 13. Klasifikasi klinis dan definisi kasus pada neonatus, dilaksanakan sesuai indikasi pembuktian dan fasilitas yang tersedia.

Klasifikasi	Definisi Kasus	Pembuktian
INFEKSI KONGENITAL pada bayi baru lahir yang bergejala lahir dari ibu terkonfirmasi Covid-19 yang juga bergejala.	Terkonfirmasi, khususnya pada bayi dengan gejala sakit berat, lahir dari ibu terkonfirmasi Covid-19 juga dengan gejala sakit berat.	Sediaan pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput ketuban utuh. Pembuktian POSITIF menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR. ³
	<i>Probable</i> (Tanda klinis terjadinya infeksi terkonfirmasi, tetapi tidak terbukti berdasarkan pemeriksaan baku emas)	Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu dan swab plasenta atau jaringan plasenta bayi dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh. Pembuktian POSITIF menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR.
	<i>Possibe</i> (Tanda klinis masih mungkin, didapatkan tanda infeksi secara laboratorium yang bukan pemeriksaan baku emas)	Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu dan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau jaringan plasenta bayi

<p><i>Unlikely</i> (Tanda klinis masih mungkin dan tidak dapat dilakukan pemeriksaan baku emas serta tidak terbukti dengan pemeriksaan pembuktian lain)</p> <p>Tidak terkonfirmasi, bukan infeksi</p>	<p>dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh.</p> <p>Pembuktian NEGATIF pada pemeriksaan PCR dari sediaan swab nasofaring, tetapi POSITIF adanya antibodi IgM pada pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau swab plasenta atau jaringan plasenta bayi dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh.⁴</p> <p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu atau darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan ketuban bayi dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh.</p> <p>Pembuktian NEGATIF pada pemeriksaan PCR dari sediaan swab TIDAK DILAKUKAN pembuktian pemeriksaan antibodi IgM pada darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan ketuban bayi dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh.</p> <p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu atau darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan ketuban bayi dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh.</p> <p>Pembuktian NEGATIF berdasarkan pemeriksaan PCR pada swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan</p>
---	--

**INFEKSI
KONGENITAL**
pada bayi baru
lahir tanpa gejala
lahir dari ibu
terkonfirmasi
Covid-19 yang
juga tidak
bergejala.

Terkonfirmasi

Probable (Tanda klinis terjadinya infeksi terkonfirmasi,
tetapi tidak terbukti berdasarkan pemeriksaan baku emas)

ibu atau darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan ketuban bayi dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh **DAN TIDAK DITEMUKAN** antibodi IgM pada darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir.

Sediaan pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir.

Pembuktian **POSITIF** menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR

Sediaan pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput ketuban utuh.

Pembuktian **POSITIF** menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR pada sediaan cairan amnion bayi dilahirkan Sc dengan selaput ketuban utuh, **TETAPI NEGATIF** dengan pemeriksaan PCR pada sediaan pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir.

<p><i>Possible</i> (Tanda klinis masih mungkin, didapatkan tanda infeksi secara laboratorium yang bukan pemeriksaan baku emas)</p>	<p>Sediaan pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau jaringan plasenta atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput ketuban utuh.</p>
<p><i>Unlikely</i> (Tanda klinis masih mungkin dan tidak dapat dilakukan pemeriksaan baku emas serta tidak terbukti dengan pemeriksaan pembuktian lain)</p>	<p>Pembuktian POSITIF adanya antibodi IgM pada darah tali pusat ATAU POSITIF dengan pemeriksaan PCR pada sediaan jaringan plasenta, TETAPI NEGATIF dengan pemeriksaan PCR pada darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput ketuban utuh.</p> <p>Sediaan pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau jaringan plasenta atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput ketuban utuh.</p>
<p>Tidak terkonfirmasi, bukan infeksi</p>	<p>Pembuktian NEGATIF dengan pemeriksaan PCR pada sediaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput ketuban utuh, TETAPI pemeriksaan antibodi IgM <u>TIDAK DILAKUKAN</u>.</p> <p>Sediaan pemeriksaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput ketuban utuh.</p> <p>Pembuktian NEGATIF dengan pemeriksaan PCR pada sediaan darah tali pusat atau darah bayi 12 jam pasca lahir atau cairan amnion bayi lahir Sc dengan selaput</p>

<p>INFEKSI INTRAPARTUM pada bayi baru lahir yang bergejala lahir dari ibu terkonfirmasi Covid-19 yang juga bergejala.</p>	<p>Terkonfirmasi</p>	<p>ketuban utuh DAN TIDAK ditemukan antibodi IgM pada darah tali pusat</p>
	<p><i>Probable</i> (Tanda klinis terjadinya infeksi terkonfirmasi, tetapi tidak terbukti berdasarkan pemeriksaan baku emas)</p>	<p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu.</p> <p>Pembuktian POSITIF menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR dalam periode waktu 24 – 48 jam disertai adanya gejala klinis.</p>
	<p><i>Possibe</i> (Tanda klinis masih mungkin, didapatkan tanda infeksi secara laboratorium yang bukan pemeriksaan baku emas)</p>	<p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu.</p> <p>Pembuktian POSITIF menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR dalam di luar periode waktu 24 – 48 jam disertai adanya gejala klinis.</p>
	<p><i>Unlikely</i> (Tanda klinis masih mungkin dan tidak dapat dilakukan pemeriksaan baku emas serta tidak terbukti dengan pemeriksaan pembuktian lain)</p>	<p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu dan swab dari vagina/ plasenta/ tali pusat serta kulit ibu.</p> <p>Pembuktian NEGATIF pada pemeriksaan PCR dari sediaan swab nasofaring/ vagina/ plasenta/ tali pusat/ kulit disertai adanya gejala klinis.</p> <p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu dan swab dari vagina/ plasenta/ tali pusat serta kulit ibu.</p>

	<p>Tidak terkonfirmasi, bukan infeksi</p>	<p>Pembuktian NEGATIF pada pemeriksaan PCR dari sediaan swab nasofaring/ vagina/ plasenta/ tali pusat/ kulit disertai adanya gejala klinis.</p> <p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu dan swab dari vagina/ plasenta/ tali pusat serta kulit ibu.</p> <p>Pembuktian NEGATIF pada pemeriksaan PCR dari sediaan swab nasofaring/ vagina/ plasenta/ tali pusat/ kulit disertai adanya gejala klinis Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu.</p> <p>Pembuktian POSITIF menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR saat lahir dan diulang dalam periode waktu 24 – 48 jam pasca lahir.</p>
<p>INFEKSI INTRA PARTUM pada bayi baru lahir tanpa gejala lahir dari ibu terkonfirmasi Covid-19 yang juga tidak bergejala.</p>	<p>Terkonfirmasi</p> <p><i>Possibe</i> (Tanda klinis masih mungkin, didapatkan tanda infeksi secara laboratorium yang bukan pemeriksaan baku emas)</p>	<p>Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu.</p> <p>Pembuktian POSITIF menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR satu kali dalam periode waktu 24 – 48 jam.</p>

	Tidak terkonfirmasi, bukan infeksi	Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu. Pembuktian <u>NEGATIF</u> menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR saat lahir dan diulang dalam periode waktu 24 – 48 jam.
INFEKSI POST PARTUM dengan adanya gejala klinis	Terkonfirmasi	Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu. Pembuktian <u>POSITIF</u> menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR dalam periode waktu ≥ 48 jam pasca lahir, tetapi pemeriksaan 24 jam pasca lahir <u>NEGATIF</u> .
	<i>Probable</i> (Tanda klinis terjadinya infeksi terkonfirmasi, tetapi tidak terbukti berdasarkan pemeriksaan baku emas)	Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu. Pembuktian <u>POSITIF</u> menunjukkan infeksi dengan pemeriksaan PCR dalam di luar periode waktu ≥ 48 jam pasca lahir, tetapi pemeriksaan 24 jam pasca lahir <u>TIDAK DILAKUKAN</u>
	Tidak terkonfirmasi, bukan infeksi	Sediaan pemeriksaan swab nasofaring setelah bayi dibersihkan dari cairan ibu. Pembuktian <u>NEGATIF</u> pada pemeriksaan PCR dari sediaan swab nasofaring baik saat lahir maupun ≥ 48 jam pasca lahir.

6.17. Tata laksana kasus terkonfirmasi/ probable/ possible dan unlikely kasus COVID-19 pada neonatus yang bergejala

Tabel 14. Tata Laksana Kasus Bergejala

Definisi kasus dan tingkat gejala	Fasilitas pelayanan kesehatan	Unit perawatan	Alat pelindung diri	Tata laksana dan obat-obatan ²	Pembebasan dari definisi kasus
<p>Tentukan defisini kasus adanya infeksi kongenital, khususnya bagi yang bergejala berat.</p> <p>Gangguan kardio-respirasi sedang sampai berat dengan tunjangan ventilasi invasive yang berisiko terjadinya penularan lewat airborne/ aerosol</p> <p>Rekomendasi: Definisi kasus terkonfirmasi untuk klasifikasi infeksi</p>	Rumah sakit dengan tingkat pelayanan NICU (neonatal level III)	<p>Unit perawatan intensif (NICU) khusus kasus Covid-19.</p> <p>Apabila memungkinkan ruang rawat (NICU) dengan tekanan negatif, tetapi tidak menjadi syarat mutlak.</p> <p>Prinsip utama ditujukan dalam perlindungan tenaga kesehatan untuk transmisi virus SARS-CoV-2</p>	<p>Pencegahan infeksi secara aerosol/ airborne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutup kepala • Kaca mata goggles • Masker N95 • Gown non-hasmat (coverall) • Apron • Sarung tangan • Sepatu boot 	<ul style="list-style-type: none"> • Tata laksana suportif sesuai indikasi morbiditas sistem organ yang dibutuhkan • Obat-obatan umum: sesuai morbiditas kebutuhan sistem organ yang terindikasi • Obat khusus antivirus: Remdesivir, dosis inisial 5mg/kg BB dilanjutkan 	<p>Pemeriksaan pembuktian diulang setelah 10 hari dari hasil pembuktian positif pada bayi dengan sakit sedang sampai berat.¹³</p> <p>Replikasi virus SARS-CoV-2 tidak terjadi antara 10 – 20 hari pada pasien sakit berat yang mengalami imunokompromis.¹⁴</p> <p>Isolasi tetap diperlukan sampai 20 hari dari awitan penyakit atau 10 hari pasca rawat.¹⁵</p>

<p>kongenital diindikasikan pada neonatus bergejala berat lahir dari ibu terkonfirmasi Covid-19 juga bergejala berat.⁵</p>	<p>melalui aerosol atau airborne.</p>	<p>dengan dosis rumatan selanjutnya adalah 2,5mg/kg BB untuk selama 9 hari. Pemberian sekali sehari, secara i.v. dengan kecepatan 1mL/ menit (minimal dalam 30 menit).^{6,7} Belum ada data pemberian remdesivir pada bayi prematur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapi komplikasi trombo-emboli: enoxaparin dengan dosis 150-300 IU/kg BB/ hari.⁷⁻⁹ • Terapi adanya reaksi inflamasi berat (cytokine
---	---------------------------------------	---

				<p>storm), pemberian immunoglobulin i.v. 400mg/kgBB/ hari untuk 5 hari atau 1g/kgBB/ hari untuk dua hari.¹⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASI, tidak ada indikasi kontra dari ASI ibu yang mendapatkan terapi antivirus.^{11,12} 	
<p>Tentukan definisi kasus sesuai indikasi, khususnya infeksi intra partum atau post partum.</p> <p>Stabil kardiorespirasi dan tidak memerlukan</p>	<p>Rumah sakit dengan tingkat pelayanan neonatal intermediate</p>	<p>Unit perawatan intermediate (level IIB)</p>	<p>Pencegahan infeksi secara droplet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutup kepala • Face shield • Masker N95 atau tiga lapis masker bedah • Gown non-hasmat (non- 	<ul style="list-style-type: none"> • Tata laksana suportif sesuai indikasi morbiditas sistem organ yang dibutuhkan • Obat-obatan umum: sesuai 	<p>Pemeriksaan pembuktian diulang setelah 10 hari dari hasil pembuktian positif pada bayi sakit sedang sampai berat.¹³</p> <p>Isolasi tetap diindikasikan selama</p>

tunjangan ventilasi
invasif dan obat-
obatan kardiotonik

- coverall)
- Sarung tangan
- Sepatu biasa

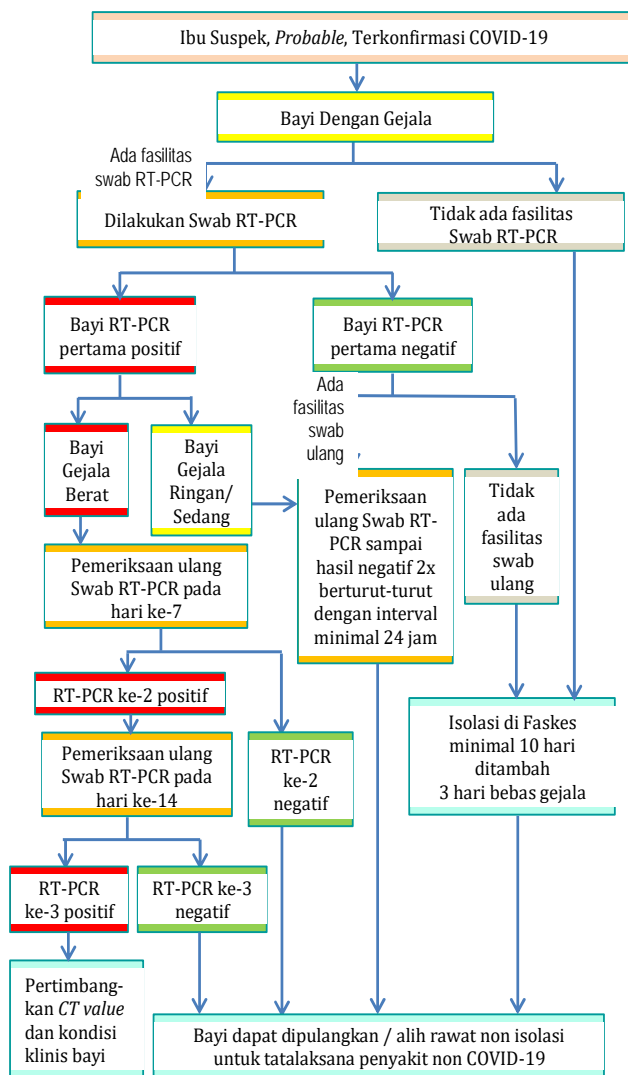
- morbiditas
kebutuhan
sistem organ
yang terindikasi
- Obat antivirus
tidak diberikan
pada neonatus
bergejala
ringan-sedang.
Laporan kasus
menunjukkan
adanya manfaat
pemberian
Favipiravir
untuk jangka
waktu pendek
dengan dosis
30mg/ kgBB/
kali, diberikan
dua dosis pada
hari pertama,
dilanjutkan
dengan dosis
10mg/kg BB/
kali diberikan
dua kali selama
10 hari.¹⁶

10 hari pasca
rawat.¹⁵

- ASI, tidak ada indikasi kontra dari ASI ibu yang mendapatkan terapi antivirus
-

- 6.17. Bayi bergejala yang lahir dari ibu yang suspek, probable atau terkonfirmasi SARS-CoV-2
1. Penentuan gejala ringan, sedang dan berat pada bayi baru lahir tidak sama dengan pada kasus bayi, anak, remaja dan dewasa terkonfirmasi COVID-19 karena perbedaan status imunitas bayi serta belum diketahuinya virulensi dan jumlah virus yang menginfeksi.
 2. Gejala-gejala seperti sesak napas, takikardia, sianosis, demam dsb masih mungkin timbul karena proses adaptasi bayi baru lahir khususnya bayi lahir kurang bulan (< 37 mgg) atau berat lahir rendah (< 2500 gram) atau infeksi bayi baru lahir (sepsis neonatal awitan dini)
 3. Untuk itu, bayi baru lahir harus diobservasi di unit khusus COVID-19 di Rumah Sakit sesuai tingkat keparahan tanda klinis dan gejalanya (unit perawatan tingkat IIA/*special care*, IIB/ *high care* atau *intermediate care*, tingkat III/*intensive care*) sampai bayi dinyatakan terbebas dari diagnosis COVID-19.
 4. Terdapat 5 kemungkinan nasib bayi yang dilahirkan dari ibu suspek (*possibel atau unlikely*), probable atau terkonfirmasi SARS-CoV-2
 - a) Bayi sehat dan tidak terinfeksi virus SARS-CoV-2 secara vertikal (infeksi kongenital) maupun horizontal (intra partum atau post partum)
 - b) Bayi tidak terinfeksi virus SARS-CoV-2 namun mengalami reaksi inflamasi yang di duga di turunkan secara vertikal (Multi organ inflammation Neonatal/MIS-N)
 - c) Bayi terinfeksi virus SARS-CoV-2 secara vertikal namun asyptomatik
 - d) Bayi terinfeksi virus SARS-CoV-2 secara vertikal dan bergejala
 - e) Bayi terinfeksi virus SARS-CoV-2 dari lingkungan persalinan (transmisi horizontal)
 - f) Rekomendasi Algoritma diagnosis bayi dengan gejala yang dilahirkan dari ibu suspek, probable atau terkonfirmasi SARS-CoV-2 untuk infeksi intra partum

sesuai dengan kapasitas laboratorium secara umum adalah sebagai berikut:



Gambar 8. Algoritma Alur Tata Laksana Neonatus dari Ibu suspek, probable, atau terkonfirmasi COVID-19

Keterangan:

1. Pemeriksaan ke dua swab RT-PCR pada bayi baru lahir terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala dapat dilakukan pada hari ke tujuh pasca pemeriksaan swab RT-PCR pertama positif.
 - a. Jika hasil Negatif untuk RT-PCR ke dua, bayi baru lahir dinyatakan bebas diagnosis COVID-19 dan dapat keluar dari unit khusus COVID-19, lalu dirawat di ruang non COVID-19 sesuai tingkat tanda klinis dan gejalanya.
 - b. Jika hasil Positif untuk RT-PCR ke dua, bayi baru lahir tetap dirawat di unit khusus COVID-19 dan diulang pemeriksaan swab RT-PCR di hari ke 14 dari hari pemeriksaan pertama swab RT-PCR positif. Untuk menyingkirkan diagnosis COVID-19 di hari ke 14, diperlukan evaluasi dengan mempertimbangkan:
 - *CT-value* yang mengindikasikan derajat infeksi.
 - Perbaikan tanda dan gejala klinis yang ada
 - c. Pada kasus di mana *follow up* pemeriksaan swab RT-PCR tidak dapat dilakukan di satu rumah sakit, maka tata kelola klinis di unit khusus COVID-19 berdasarkan keparahan tanda dan gejala klinis dilakukan minimal 10 hari dari hasil pertama positif pemeriksaan swab RT-PCR dengan ditambah 3 hari bebas gejala atau dengan pertimbangan dokter yang merawat, jika gejala demam dan gangguan pernafasan tidak terkait COVID-19. Kemudian bayi dapat dipindahkan ke ruang non isolasi.

2. Tindakan resusitasi, stabilisasi dan transportasi (*aerosol generated*).
 - a. Tindakan resusitasi dimulai dalam waktu < 30 detik pasca persalinan apabila pada evaluasi bayi terdiagnosa tidak bugar (tidak bernapas dan Tonus otot buruk) sesuai dengan algoritma resusitasi neonatus IDAI 2017 dengan tujuan mengembalikan laju denyut jantung dan pola pernapasan adekuat sehingga bayi terhindar dari kematian

- b. Petugas kesehatan yang melakukan tindakan resusitasi harus memakai APD sesuai prosedur pencegahan penularan udara (*aerosol generated*).

Tatalaksana Long COVID-19

Post-acute COVID-19 syndrome/Long COVID-19 didefinisikan sebagai gejala persisten dan/atau komplikasi tertunda atau jangka panjang dari infeksi SARS-CoV2 yang timbul 4 minggu setelah onset gejala.

Dibagi menjadi 2 kategori:

- Subakut atau *ongoing* simtomatik COVID-19: mencakup gejala dan abnormalitas yang timbul 4-12 minggu setelah COVID-19 akut
- Kronik atau *post-COVID-19 syndrome*: mencakup gejala dan abnormalitas yang bertahan atau timbul setelah 12 minggu setelah onset gejala dan tidak berhubungan dengan diagnosis lain

Faktor risiko Long COVID-19:

- Usia 6-18 tahun
- Riwayat penyakit alergi
- Keadaan buruk kesehatan fisik dan mental sebelum terinfeksi
- Riwayat nyeri otot pada awal infeksi
- COVID-19 dengan gejala sedang dan berat
- Derajat COVID-19 dengan rawat inap yang lebih lama / perawatan ICU

Tanda dan Gejala Long COVID-19

Paru:

- Tanda dan gejala persisten: dyspneu, penurunan kapasitas olahraga dan hipoksia
- Pencitraan: penurunan kapasitas difusi, pulmoner restriktif fisiologis, opasitas *ground-glass*, perubahan fibrosis ditemukan pada follow up pasien yang telah sembuh dari COVID-19
- Manajemen: penilaian gejala pada 4-6 minggu dan 12 minggu setelah sembuh

- Penilaian dari progresi atau kesembuhan penyakit dan fungsi paru: penggunaan saturasi oksigen di rumah, 6MWTs, PFTs, penggunaan resolusi tinggi CT thorax dan CT angiogram pulmoner (sesuai indikasi klinis)

Hematologi:

- Kejadian tromboemboli ditemukan pada <5% pasien post-akut COVID-19 pada studi retrospektif
- Penggunaan antikoagulan oral dan LMWH dapat dipertimbangkan sebagai tromboprolifaksis pada pasien yang memiliki faktor risiko imobilitas, peningkatan d-dimer yang persisten (lebih besar 2x dari hasil normal), dan komorbid risiko tinggi lainnya seperti kanker

Kardiovaskular

- Tanda dan gejala persisten: palpitasi, dyspnea dan nyeri dada
- Sekuel jangka panjang: peningkatan kebutuhan kardiometabolik, fibrosis miokard (dapat dideteksi menggunakan MRI jantung), aritmia, takikardia and disfungsi autonomi
- Pasien dengan komplikasi kardiovaskular pada infeksi akut atau pasien yang mengalami gejala jantung persisten dapat dimonitor menggunakan klinis serial ECG dan follow up ECG

Neuropsikiatri

- Tanda dan gejala persisten: kelelahan, myalgia, nyeri kepala, dysautonomia, dan gangguan kognitif (*brain fog*)
- Cemas, depresi, gangguan tidur, dan PTSD dilaporkan pada 30-40% pasien yang telah sembuh dari COVID-19
- Patofisiologi dari komplikasi neuropsikiatri beragam secara mekanis meliputi: disregulasi imun, inflamasi, trombotik mikrovaskular, efek iatrogenik dari obat dan penyebab psikososial dari infeksi
- Manajemen: skrining cemas, depresi, PTSD, gangguan tidur dan kognitif

Renal

- AKI yang ditemukan pada infeksi akut COVID-19 hilang pada mayoritas pasien, tetapi penurunan eGFR ditemukan pada *follow up* 6 bulan

- Pasien yang telah sembuh dari COVID-19 dengan gangguan fungsi ginjal persisten dapat melakukan follow up secepatnya

Endokrin

- Sekuel endokrin meliputi: diabetes mellitus baru atau memburuk, tiroiditis subakut dan demineralisasi tulang
- Pasien yang baru didiagnosis diabetes yang tidak memiliki faktor risiko terhadap DM tipe 2 dicurigai disebabkan oleh superesi hipotalamik-pituitary-adrenal aksis atau hipertiroidism sehingga harus dilakukan tes lab dan dirujuk ke bagian endokrinologi

Gastrointestinal dan hepatobilier

- *Viral fecal shedding* yang berkepanjangan dapat terjadi pada COVID-19 walaupun hasil swab nasofaring sudah negatif
- COVID-19 dapat mengubah mikrobioma usus, sehingga dapat menyebabkan pemberian nutrisi pada organisme oportunistik dan kurangnya nutrisi pada komensal yang bermanfaat

Dermatologi

- Rambut rontok merupakan gejala dominan dan dilaporkan timbul ada 20% pasien yang telah sembuh dari COVID-19

Tabel 14. Presentasi Klinis *Long COVID-19*

Sistem Tubuh	Kondisi
Kardiovaskular	Miokarditis, gagal jantung, pericarditis, intoleransi ortostatik (cth: Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS))
Respirologi	Penyakit paru interstisial, penyakit saluran nafas reaktif
Renal	Penyakit ginjal kronis
Dermatologi	Alopesia
Reumatologi	Reaktif artritis, fibromyalgia, penyakit jaringan ikat
Endokrin	Diabetes mellitus, hipotiroidism
Neurologi	Stroke/TIA, disfungsi olfaktori dan gustatory, gangguan tidur, gangguan kognisi, gangguan memori, nyeri kepala, kelemahan, neuropati
Psikiatrik	Depresi, cemas, PTSD, psikosis
Hematologi	Emboli pulmo, trombosis arteri, tromboemboli vena, hiperkoagulabilitas lainnya
Urologi	Inkontinensi, disfungsi seksual
Lain-lain	Penurunan berat badan, disautonomia, alergi dan mast cell activation syndrome, reaktivasi virus lain, sindrom nyeri, hilang pendengaran, vertigo, dan progresi kondisi komorbid

Tabel 15. Tes diagnostik dasar pada *Long COVID-19*

Tes diagnostik dasar yang perlu dipertimbangkan ≥ 4 minggu setelah terinfeksi SARS-CoV-2 (atau lebih cepat jika terindikasi klinis)	
Kategori	Tes laboratorium
Darah lengkap, elektrolit dan fungsi ginjal	Darah lengkap, zat besi, panel metabolik dasar, urinalisis
Fungsi hati	Fungsi hati atau panel metabolik komplim
Penanda inflamasi	CRP, LED, ferritin
Fungsi tiroid	TSH dan T4 bebas
Defisiensi vitamin	Vitamin D, Vitamin B12

Tabel 16. Tes diagnostik khusus pada *Long COVID-19*

Tes diagnostik khusus yang perlu dipertimbangkan ≥ 12 minggu setelah terinfeksi SARS-CoV-2 (atau lebih cepat jika terindikasi klinis)	
Kategori	Tes laboratorium
Kondisi reumatologi	Antinuclear antibody, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, anti-cardiolipin, dan creatine phosphokinase
Gangguan koagulasi	D-dimer, fibrinogen
Cedera miokard	Troponin
Membedakan gejala asal jantung vs. paru	B-type natriuretic peptide

Manajemen Long COVID-19:

Manajemen medis

- Terapi simtomatis
- Mengoptimalkan kontrol kondisi jangka panjang
- Mendengarkan dan empati
- Pertimbangkan pemberian antibiotic pada infeksi sekunder
- Terapi komplikasi spesifik sesuai indikasi

Manajemen pasien secara mandiri

- Periksa saturasi oksigen harian
- Memperhatikan kesehatan umum (diet seimbang, tidur cukup, berhenti merokok, batasi alkohol dan kafein)
- Banyak istirahat
- Meningkatkan olahraga sesuai kemampuan
- Tetapkan target yang dapat dicapai

Edukasi pasien untuk segera ke fasilitas kesehatan jika memiliki gejala:

- Sesak nafas yang memburuk
- $PaO_2 < 96\%$
- Nyeri dada yang tidak dapat dijelaskan
- Kebingungan
- Kelemahan anggota gerak

Rehabilitasi paru dapat diindikasikan jika pasien mengalami sesak nafas yang berkepanjangan

Manajemen sesak napas pada *Long COVID-19*

- a. Penentuan posisi – mengurangi kerja nafas
- b. Kontrol Pernafasan
 - Posisi nyaman, bahu rileks
 - Tangan pada perut & dada
 - Tarik nafas melalui hidung dan rasakan perut mengembang
 - Buang nafas melalui mulut
- c. Pernafasan rectangular – fokus pada perpanjangan nafas
- d. Purse lip breathing – bernafas pada upaya utama
- e. Pacing – secara perlahan, jeda pendek secara teratur

Prognosis Long COVID-19

Pemulihan yang diharapkan

- 4 minggu: berkurangnya nyeri otot, nyeri dada, dan produksi sputum
- 6 minggu: batuk dan sesak nafas berkurang
- 3 bulan: Sebagian besar gejala teratasi – kelelahan dapat masih dirasakan
- 3 bulan + tanda dan gejala yang belum sembuh dengan COVID-19: post COVID syndrome (Long COVID-19)
- 6 bulan: resolusi gejala

Tabel 17. 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 • Drip selama 30-120 menit
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

Paxlovid™ (nirmatlevir, ritonavir)	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 • 2 sampai < 9 tahun: 2 mg 1x/hari PO • ≥ 9 tahun: 4 mg 1x/hari PO
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)	<p>Dosis penyesuaian:</p> <p>1. Hasil lab abnormal:</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)</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 200 sel/μL: pertimbangkan stop hingga

<p>IVIG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 terkonfirmasi berat kritis • MIS-C 	<p>ALC \geq 200 sel/μL</p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 200 sel/μL: dosis tetap <p>Absolute neutrophile count (ANC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • $<$ 500 sel/μL: pertimbangkan stop hingga ANC \geq 500 sel/μL • \geq 500 sel/μL: dosis tetap <p>Aminotransferase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bila ada peningkatan AST atau ALT dan dicurigai ada <i>drug-induced liver injury</i> (DILI), penggunaan baricitinib distop hingga DILI dieksklusi <p>2. Penggunaan obat lain</p> <p>Strong OAT3 inhibitors (contoh: probenecid):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dosis awal baricitinib 4 mg 1x/hari \rightarrow turun menjadi 2 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 2 mg 1x/hari \rightarrow turun menjadi 1 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 1mg 1x/hari \rightarrow pertimbangkan stop probenecid • 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
-------------	--	---

-
- Glukokortikoid
- 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
- 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
 - 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)
- Untuk MIS-C atau COVID-19 berat:
- 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 SK <p>ATAU</p> <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)

BAB VII

ANALGESIA PADA PENANGANAN NYERI PASIEN COVID-19

Nyeri merupakan kondisi yang banyak ditemukan pada pasien dengan COVID-19 meliputi nyeri tenggorokan, myalgia, nyeri kepala dan termasuk nyeri akibat prosedur tindakan yang dilakukan pada pasien seperti intubasi endotracheal dan ventilasi mekanik.

Secara umum penanganan nyeri pada pasien COVID-19 perlu dilakukan untuk menghindari efek akibat penanganan nyeri yang tidak adekuat baik konsekuensi fisiologis maupun psikologis. Konsekuensi fisiologis yang paling dikhawatirkan adalah tercetusnya respon simpatis saraf otonom terutama pada nyeri sedang sampai berat seperti akibat prosedur tindakan yang dilakukan. Respon simpatis yang dihasilkan dikenal dengan fenomena *pressor response* berupa pelepasan katekolamin dapat menyebabkan peningkatan laju nadi dan tekanan darah serta vasokonstriksi pembuluh darah pada organ-organ vital seperti jantung. Takikardia dan hipertensi menyebabkan gangguan keseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen ke otot miokard yang jika hal ini digabungkan dengan terjadinya gangguan oksigenasi pada pasien COVID-19, maka dapat terjadi iskemia organ multipel yang akan menghambat pemulihan pasien atau bahkan memperberat kondisi pasien.

Pemilihan analgesia pada pasien COVID-19 perlu dilakukan dengan memperhatikan beberapa hal diantaranya besarnya simulasi nyeri, intensitas dan jenis nyeri yang dirasakan pasien serta kondisi pasien dengan adanya perubahan sistem tubuh pasien infeksi COVID-19. Analgesik yang umum digunakan berupa analgesia Non-opioid (Parasetamol, *Non-steroid anti inflammatory drug* (NSAIDs)), Opioid dan beberapa adjuvant analgesia sesuai kondisi nyeri pasien seperti gabapentinoid, antidepresan trisiklik dan lainnya. Pasien dengan intensitas nyeri ringan cukup diberikan analgesia non-opioid, sementara pasien dengan intensitas nyeri sedang sampai berat memerlukan tambahan analgesia kuat seperti opioid dengan konsep multimodal analgesia yang banyak digunakan dalam praktek penanganan nyeri dengan analgesik. Pada kondisi berat maka diperlukan pemberian

sediaan analgesia opioid intravena seperti pada pelaksanaan intubasi dan pemberian ventilasi mekanik.

7.1. Analgetik Non-opioid

Parasetamol merupakan analgesia yang banyak digunakan pada pasien COVID-19 untuk meredakan gejala seperti demam, nyeri kepala, dan nyeri akut maupun kronis lainnya karena memiliki efek analgetik dan antipiretik dengan penggunaan tidak lebih dari 4 gram perhari secara oral maupun intravena mengingat efek toksisitas hati bila digunakan dengan dosis berlebihan.

Penggunaan NSAIDs pada laporan awal dinyatakan adanya pengaruh jenis tertentu seperti Ibuprofen pada perburukan kasus COVID-19, ternyata hal tersebut tidak cukup bukti ilmiah. Sehingga NSAIDs termasuk Ibuprofen tetap dapat digunakan atau tidak dihentikan pemberiannya selama pasien masih membutuhkan analgetik anti inflamasi, tentu tetap dengan pertimbangan yang sama seperti pada pasien non- COVID-19 lainnya sehubungan dengan fungsi gastrointestinal, renal, koagulasi dan kardiovaskuler serta selektifitas jenis NSAIDs terhadap enzim siklooksigenase COX-1 dan COX-2 yang digunakan.

Perlu diingat bahwa penggunaan analgetik dan antipiretik dapat mengaburkan gejala yang terjadi pada pasien dalam penegakan diagnosis kemungkinan terinfeksi. Namun dalam menangani nyeri dan demam pada pasien dengan COVID-19 maka praktisi medis perlu mempertimbangkan tetap menggunakan pilihan yang tersedia termasuk Parasetamol dan NSAIDs.

7.2. Analgetik Opioid

Opioid adalah jenis analgesik dengan potensi analgesia yang kuat dan perlu diberikan pada kondisi nyeri dengan intensitas sedang sampai berat. Beberapa efek samping seperti mual muntah, pruritus, sedasi dan depresi nafas (walaupun sangat jarang) dapat dihindari dengan penggunaan dosis opioid yang sesuai dengan melakukan titrasi dari awal. Selain itu pemilihan penggunaan jenis opioid juga menentukan terjadinya efek samping yang bisa terjadi.

Ada kemungkinan bahwa efek depresi napas oleh opioid dapat menghasilkan dampak positif terhadap gejala pasien dengan infeksi COVID-19 karena opioid menurunkan dorongan untuk bernapas dengan mempengaruhi respon batang otak terhadap hipoksia dan hiperkapnia secara langsung.

Efek samping lain sehubungan dengan pasien COVID-19 adalah efek immunosupresif dari opioid yang dikhawatirkan dapat menyebabkan penurunan fungsi imun seperti yang biasa didapatkan pada penggunaan opioid dalam jangka waktu lama. Dalam hal ini dapat dipertimbangkan penggunaan jenis opioid yang kurang immunosupresif dibanding yang lain misalnya *buprenorphine*, *hydromorphone*, *oxycodone* dan *tramadol* dibanding opioid yang lebih immunosupresif, misalnya *kodein*, *methadone*, *morfin*, *fentanyl*, dan *remifentanyl*.

Hingga saat ini masih belum ada hubungan yang jelas antara penggunaan opioid dan eksaserbasi gejala COVID-19 sehingga analgesik opioid masih digunakan dalam penanganan nyeri dengan intensitas sedang dan berat pada pasien COVID-19 terutama pada penatalaksanaan jalan nafas seperti tindakan intubasi dan analgesia selama pemberian ventilasi mekanik.

Tabel 18. Beberapa pilihan Analgesik untuk Pasien COVID-19.

OBAT	MEKANISME KERJA	DOSIS	EFEK SAMPING	PERTIMBANGAN PERAWATAN
Fentanyl	Reseptor mu-opioid agonis	Dosis intermiten: 0,35-0,5 mcg/kg IV, setiap 0,5-1 jam Infus: 0,7-1,0 mcg/kg/jam IV	<ul style="list-style-type: none"> • Kekakuan dinding dada dengan infus cepat • Bradipneu 	Efek kerja dapat memanjang dan kadang dapat diprediksi Pengawasan di ruang intensif
Morfin	Reseptor mu-opioid agonis	Dosis intermiten: 0,2-0,6 mg IV, setiap 1-2 jam Infus: 0,5-3 mg/jam	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensi • Bradikardi 	Akumulasi dapat menyebabkan efek sedasi atau neurotoksisitas
Oxycodone	Reseptor mu-opioid agonis	Dosis oral : 5-20 mg setiap 4-6 jam	Hipotensi	Konsentrasi serum meningkat pada pasien dg CrCl 60 mL/menit Interaksi obat dengan inhibitor CYP3A4 Tidak boleh dijadikan puyer
Gabapentin	Modulasi saluran kalsium	Dosis oral: 900-3600mg/hari dibagi TID-QID	Edema perifer	Dosis harus dikurangi berdasarkan CrCl
Karbamazepin	Penghambat saluran natrium	200-1200mg/hari dibagi BID-TID	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia tergantung dosis • Sindroma Stevens-Johnson/Nekrosis Epidermal Toksik • Agranulositosis 	Pengurangan dosis 25% pada CrCl <10 mL/menit Pengurangan dosis pada gangguan hati
Pregabalin	Modulasi saluran kalsium	Dosis intermiten: 150-600 mg/hari dibagi TID-QID	Edema perifer	Dosis harus dikurangi berdasarkan CrCl
Ketorolak	Inhibisi enzim siklooksigenasi 1 dan 2 yang reversibel	Dosis intermiten: 15-30 mg IV/IM setiap 6-8 jam, maksimum 5 hari	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko gagal ginjal • Perdarahan 	Hindari pada disfungsi ginjal, perdarahan gastrointestinal dan kelainan trombosit
Ibuprofen	Inhibisi enzim siklooksigenasi 1 dan 2 yang reversibel	Dosis oral: 400 mg setiap 6 jam (maks 2,4 g/hari) Dosis intermiten: 400-800mg IV setiap 6 jam (maks 3,2 g/hari)	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko gagal ginjal • Perdarahan 	Hindari pada disfungsi ginjal, perdarahan gastrointestinal dan kelainan trombosit
Lidokain	Penghambat saluran natrium	Dosis muatan : 1,5 mg/kg IV Infus: 0,5-2,5 mg/kg/jam	<ul style="list-style-type: none"> • Bradikardi • Hipertensi • Hipotensi • Penglihatan kabur • Gemetar 	Pantau kadar obat (normal <4mcg/mL) Kerja memanjang pada gagal jantung kongestif, penyakit hati, syok dan gangguan ginjal

Disadur dari keputakaan Ammar et al. Journal of Intensive Care Medicine.2020

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim Guidance, 13 March 2020.
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment Coronavirus (Covid-19). Treasure Island (FL): StatPeals Publishing;2020.
3. Burhan E, Isbaniah F, Susanto AD. Pneumonia COVID-19. Diagnosis dan Tatalaksana di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jakarta, 2020.
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Protokol Tatalaksana Pasien COVID-19. Jakarta, 3 April 2020.
5. Joseph T, Ashkan M. International pulmonologist's consensus on COVID-19. 2020.
6. Schiffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020;33:373-4.
7. Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif. Buku pedoman penanganan pasien kritis COVID-19. April, 2020.
8. Komite Kegawatan Kardiovaskular PP PERKI dan Tim Satgas Covid PP PERKI. Pedoman bantuan hidup dasar dan bantuan hidup jantung lanjut pada dewasa, anak, dan neonatus terduga/positif Covid-19. 2020.
9. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman pemantauan QTc pada pasien Covid-19. 2020.
10. Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman pencegahan dan pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19) revisi ke-4. 4 ed: Kementerian Kesehatan RI; 2020.
11. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res.* 2020;36:e3319.
12. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:297-8.
13. Meshkani SE, Mahdian D, Abbaszadeh-Goudarzi K, Abroudi M, Dadashzadeh G, Lalau JD, et al. Metformin as a protective agent against natural or chemical toxicities: a comprehensive review on drug repositioning. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(1):1-19.

14. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman kesiapsiagaan menghadapi Coronavirus Disease (COVID-19). 2 ed. Kementerian Kesehatan RI; 2020.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Interim additional guidance for infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed Covid-19 in outpatient hemodialysis facilities. 2020.
16. Centers for Medicare & Medicaid Services. Guidance for infection control and prevention of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in dialysis facilities. 2020.
17. Expert team of Chinese Medical Association Nephrology Branch. Recommendations for prevention and control of novel coronavirus infection in blood purification center (room) from the Chinese Medical Association Nephrology Branch. *Chin J Urol.* 2020;36(2):82-4.
18. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97:824-8.
19. Lupus Research Alliance. COVID-19 frequently asked questions: what you should know. New York: Lupus Research Alliance; 2020 [updated 3 April 2020; cited 2020 13 April]. Available from: <https://www.lupusresearch.org/Covid-19-frequently-asked-questions/>.
20. British Society for Rheumatology. Covid-19: guidance for rheumatologist. London: British Society for Rheumatology; 2020 [updated 2020 April 7; cited 2020 13 April]. Available from: <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/covid19-coronavirus-update-members>.
21. EULAR. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Kilchberg, Switzerland: EULAR; 2020 [updated 17 March 2020; cited 2020 April 13]. Available from: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm
22. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Panduan klinis tatalaksana COVID-19 pada anak. Edisi 2. IDAI. 22 Maret 2020.
23. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman BHD dan BHJL pada COVID-1. Available at

- :http://www.inaheart.org/news_and_events/news/2020/4/13/pedoman_bhd_dan_bhjl_pada_covid_19.
24. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB. interim guidance for basic and advanced life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19. *Circulation*. 2020;141:e933-43.
 25. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, Chai WZ, Zhang S. Recommendation from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreaks. *Eur Heart J*. 2020
 26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: community-based care of patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NICE guideline. Published 9 April 2020.
 27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD COVID-19 guidance.
 28. World Health Organization. WHO information note: tuberculosis and COVID-19. 4 April 2020. Available from: https://www.who.int/tb/COVID_19considerations_tuberculosis_services.pdf.
 29. Kementerian Kesehatan RI. Protokol tatalaksana pasien TB dalam masa pandemi COVID-19. 23 Maret 2020. Available from: <http://promkes.kemkes.go.id/download/epfk/files53142Protokol%20TB%20dalam%20Pandemi%20Covid-19%202020.pdf>
 30. Kneyber MCJ, Medina A, I Alapont VM, Blokpoel R, Brierley J, Chidini G, et al. Practice Recommendation for the management of children with suspected or proven COVID-19 infection from the Pediatric Mechanical Consensus Conference (PEMVECC) and the section Respiratory Failure from The European Society for Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) 2020.
 31. Hsu J. How Covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2020;369:m1983.
 32. Huttner BD, Catho G, Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:808-10.
 33. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co infections: potentially lethal and unexplored in covid-19. Correspondence. www.thelancet.com/microbe 2020. <https://doi.org/10.1016/>

34. Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020:1-8.
35. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (Covid-19). May 2020.
36. World Health Organization. Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic. Maret 2020.
37. World Health Organization. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. April 2020
38. Aniwidyarningsih W, Prasenoahadi, Susanto AD. Panduan tindakan bronkoskopi pada era pandemi COVID-19. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020.
39. American College of Cardiology. Cardiac implications of novel Wuhan coronavirus (Covid-19). February 2020.
40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
42. Jing L, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EbioMedicine.* 2020;55:102763.
43. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv.* 2020.
44. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020;31:961-4.
45. Van Kraaij TD, Mostard RL, Ramiro S, Magro-Checa C, van Dongen CM, van Haren EH, et al. Tolicizumab in severe COVID-19 pneumonia and concomitant cytokine release syndrome. *Eur J Case rep Intern Med.* 2020;7:001675.

46. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020;1-5.
47. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:10970-5.
48. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020;92:2042-9.
49. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020;12:eabb5883.
50. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021;6:11-8.
51. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2021.
52. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15:102329.
53. Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study | Pfizer [Internet]. [cited 2021 Nov 12]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-Covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>.
54. Jin X, Lian JS, HU JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus infected disease 2019 (Covid-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69:1002-9.
55. Lin L, Jiang X, Zhang Z et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-Cov-2 infection. *Gut*. 2020;69:997-1001.
56. Ong J, Young BE, Ong S. Covid-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020;69:114-5.
57. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 2020

58. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
59. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023-6.
60. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934-43.
61. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7.
62. Ackermann M, Verleden S.E, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120-8.
63. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the international society on thrombosis and Haemostasis (ISTH). Scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the international society on thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
64. Alessandro C, Lorenzo A, Anne A-S, et al. Suggestion for thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. *Swiss Med Wkly.* 2020. <http://doi.org/10.4414/smw.2020.20247>
65. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016;149:2:315-352
66. Perhimpunan Trombosis Hemostasis Indonesia. Panduan Nasional Tromboemboli Vena 2018;1-101.
67. Cate ten H. Thrombosis management in times of COVID-19 epidemy: a Dutch perspective. *Thromb J.* 2020;18:7.
68. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J. The feasibility of

- convalescent plasma therapy in severe COVID- 19 patients: a pilot study. medRxiv. 2020;117:9490-6.
69. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130:1545-8.
 70. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-9.
 71. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma 2020.
 72. UP-Philippine General Hospital Technical Working Group on Convalescent Plasma Therapy. Guide on the compassionate use of convalescent plasma therapy for Covid-19. April 2020:1-24.
 73. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion 2020:1-7.
 74. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19 a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:460-70.
 75. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care.* 2020;24:91.
 76. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-73.
 77. Alessandro C, Lorenzo A, Anne AS, Pierre F, Bernhard G, Lukas G, et al. Suggestions for thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20247.
 78. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46:1099-1102.
 79. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020.

80. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Geneva: World Health Organization; 2020. Contract No.: WHO/nCoV/Clinical/2020.3.
81. NIH-NHLBI. ARDSnet Mechanical Ventilation Protocol Summary. Massachusetts: National Institutes of Health - National Heart, Lung, and Blood Institute - ARDS network; 2008. Available From: http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf.
82. Chiumello D, Cozzi OF, Miraletti G. Sedation in ARDS: An Evidence-Based Challenge. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2017. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2017. p. 263-76.
83. Shah FA, Girard TD, Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up. Curr Opin Crit Care. 2017;23(1):45-51.
84. Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: Preliminary data and possible explanations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020;8:694-5.
85. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. J Vasc Surg. 2020;72:799-804.
86. Tambunan KL, Pangalila FJV, Wahjuprajitno B, Hutajulu SV, Bur R, Juzar DA, et al. Konsensus penatalaksanaan tromboemboli vena (tev) pada penyakit kritis. 1 ed. Jakarta: PERDICI; 2019.
87. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1020-2.
88. MSHS. MSHS COVID Anticoagulation Protocol. New York: Mount Sinai Health System; 2020. Available From: <https://www.mountsinai.org/files/MSHealth/Assets/HS/About/Coronavirus/COVID-19-Anticoagulation-Algorithm.pdf>.
89. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. ACS Infect Dis. 2020;6:1558-62.
90. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)

- infection. Arch Med Res. 2020;51:384-7.
91. Lu X, Ma Y, He J, Li Y, Zhu H, Yu X. N-acetylcysteine for adults with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hong Kong J Emerg Med. 2019;26(5):288-98.
 92. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. N-acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. Free Radic Res. 2018;52(7):751-62.
 93. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. Respir Med Case Rep. 2020;30:101063.
 94. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT04419025, Efficacy of N-acetylcysteine (NAC) in preventing COVID-19 from progressing to severe disease; 2020 Jun 5 [cited 2020 Jun 19]; [1 page]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04419025?cond=COVID-19+NAC&draw=2&rank=2>
 95. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (M): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT04374461, A study of N-acetylcysteine in patients with COVID-19 infection; 2020 Jun 5 [cited 2020 Jun 19]; [1 page]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374461?cond=COVID-19+NAC&draw=2&rank=1>
 96. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos [Internet]. Rio de Janeiro: Oswaldo Cruz Foundation (Brazil). [date unknown] - . Identifier U1111-1250-3564, Treatment of 2019-nCoV pneumonia with N-acetylcysteine; 2020 Apr 12 [cited 2020 Jun 19]; [1 page]. Available from: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8969zg/>
 97. Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19) Revisi ke-5. 5 ed: Kementerian Kesehatan RI; 2020.
 98. Korea CDC, 2020: Li, Xiao et al. 2020
 99. Tillet RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-

- Cov-2: a case study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;21:P52-P58.
100. Rochwerg B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo YS, Macdonald H, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m3379.
 101. Leng Z, Zhu R, Hou W. Transplantation of ACE2 Mesenchymal stem cells improves the outcomes of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020; 11:216-22.
 102. de Alencar JCG, Moreira CL, Muller AD, Chaves CE, Fukuhara MA, da Silva EA. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with n-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e736-41.
 103. Administration of Allogenic UC-MSCs as Adjuvant Therapy for Critically-Ill COVID-19 Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04457609>. Diakses pada 26 Oktober 2020
 104. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patient after acute Covid-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5.
 105. Couzin-Frankel J. From brain fog to heart damage, Covid-19,s lingering problems alarm scientists[Internet]. 2020 [cited 2020 Sept 24]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/brain-fog-heart-damage-Covid-19-s-lingering-problems-alarm-scientists>
 106. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:3-5.
 107. Cento V, Colagrossi L, Nava A, Lamberti A, Senatore S, Travi G, et al. Persistent positivity and fluctuations of SARS-CoV-2 RNA in clinically-recovered COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81:e90-e92.
 108. Zumla A, Niederman MS. Editorial: The explosive epidemic outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the persistent threat of respiratory tract infectious diseases to global health security. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 May;26(3):193–6.
 109. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;44:352-7.

110. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020;253:117723.
111. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2043–55.
112. Saus PS, Hanafy D, Barack R. COVID 19 with cardiac injury complication: a case report. *Indonesian Journal of Cardiology.* 2020;41(2):49–53.
113. Peng W, Wu H, Tan Y, Li M, Yang D, Li S. Mechanisms and treatments of myocardial injury in patients with corona virus disease 2019. *Life Sci.* 2020;262:118496.
114. Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, Restrepo MI, Cornell JE, Anzueto A, et al. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31(3):611–7.
115. Daskalov' ['ivaylo Rilkov, Valova-Ilieva'] 'tatyana. Management of acute pericarditis: treatment and follow-up [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Management-of-acute-pericarditis-treatment-and-follow-up>
116. Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM. Colchicine for the treatment of myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19)—an old drug with new life? *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013556–e2013556.
117. The Healthline Editorial Team. Myocarditis [Internet]. 2012 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://www.healthline.com/health/heart-disease/myocarditis>.
118. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-8.
119. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568

120. Górgolas Hernández-Mora M, Cabello Úbeda A, Prieto-Pérez L, et al. Compassionate use of tocilizumab in severe SARS-CoV2 pneumonia [published online ahead of print, 2020 Oct 25]. *Int J Infect Dis.* 2020;102:303-9.
121. Sciascia S, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):529-32.
122. Interleukin-6 Inhibitors. (2020). Retrieved December 12, 2020, from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>.
123. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* 2020;40:37.
124. Kaye AG, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. *PeerJ.* 2020;8:e10322.
125. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Sridharan GK, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:586221.
126. Guillen L, Padilla S, Fernandez M, Agullo V, Garcia JA, Telenti G. Preemptive interleukin-6 blockade in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10:16826.
127. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin D, Jones S, James S, Pinninti S, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;20:34-48.
128. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-Covid-19National>. Accessed May 1, 2020.
129. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Updated October 9, 2020. Accessed October 12, 2020.

130. US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of Veklury® (remdesivir). <https://www.fda.gov/media/137566/download>. Revised August 28, 2020. Accessed September 17, 2020.
131. US Food and Drug Administration (FDA). Frequently asked questions on the Emergency Use Authorization for Veklury® (remdesivir) for hospitalized COVID-19 patients. <https://www.fda.gov/media/137574/download>. Accessed September 1, 2020.
132. Agrawal U, Raju R, Udwardia Z. Favipiravir: a new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020;76:370-6.
133. Yanai H. Favipiravir: a possible pharmaceutical treatment for COVID-19. *J Endocrinol Metab*. 2020;10(2):33-4.
134. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, Mentré F, Taburet AM, Guedj J, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet*. 2015;385(9968):603-4.
135. Balasubramanian S, Nagendran T, Ramachandran B, Ramanan A. Hyper-inflammatory syndrome in a child with COVID-19 treated successfully with intravenous immunoglobulin and tocilizumab. *Indian Pediatrics*. 2020;57(7):681-3.
136. Dulek D, Fuhlbrigge R, Tribble A, Connelly J, Loi M, El Chebib H, et al. Multidisciplinary guidance regarding the use of immunomodulatory therapies for acute coronavirus disease 2019 in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9:716-37.
137. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated With SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1791-1805.
138. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-80.
139. Chai K, Valk S, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for

- people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020.
140. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Dona D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr.* 2020;46:139.
 141. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
 142. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G, Badie J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with Covid-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1298-1306.
 143. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and Covid-19: the codex randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1307-16.
 144. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe Covid-19: the remap-cap Covid-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324: 1317-29.
 145. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.
 146. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(24):2622-2703.
 147. Hira Shakoor, Jack Feehan, Ayesha S. Al Dhaheri. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* Published: August 08, 2020.
 148. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, analgesia, and paralysis in Covid-19

- patients in the setting of drug shortages. *J Intensive Care Med.* 2020;36:157-74.
149. Adam VN, Matolic M, Ilic MK, Stojcic EG, Smiljanic A, Skok I. Pain management in critically ill patients. *Period Biol.* 2015;117(2):225–30.
 150. Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vitches-Moraga A, Price A, McGovern A, et al. Prior routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(8):2586.
 151. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 | European Medicines Agency. *Eur Med Agency.* 2020;31(March):18-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-Covid-19>.
 152. Mahler DA. Opioids for refractory dyspnea. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7(2):123–34.
 153. Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(4):473–81.
 154. Schimmel J, Manini AF. Opioid use disorder and COVID-19: biological plausibility for worsened outcomes. *Subst Use Misuse.* 2020;55:1900-1.
 155. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, Sacerdote P. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? a review from animal and human studies. *Front Immunol.* 2019;10:2914.
 156. Panduan diagnosis dan tatalaksana penyakit kardiovaskular pada pandemi covid 19. PERKI, 2020
 157. National Institute of Health. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies[internet]. 2021 [24 May 2021, cited 22 Jun 2021]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies>

158. Karyana M. Uji klinik pemberian plasma konvalesen sebagai terapi tambahan COVID-19. [presentasi] Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021.
159. Instiaty, Darmayani IG, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, et al. Antiviral treatment of COVID-19: a clinical pharmacology narrative review. *Med J Indones.* 2020;29:332–45
160. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC)- data as of 14 December 2021. Diunduh dari <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-data-14-december-2021>
161. Susanto AD, Rasmin M, Yunus F, Reviono, Soedarsono, Sutoyo DK dkk. Panduan Praktik Klinik (PPK) Sindrom Pernapasan Pascacovid-19. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2021