

# **INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA**

---

**Edisi 2**



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOVEMBER 2020**



# **INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA**

## **Edisi 2**

---

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

**NOVEMBER 2020**

# **INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

**ISBN 978-602-415-053-2**

**Edisi 2  
Cetakan Pertama  
November 2020**

## **HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG**

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik, termasuk fotokopi, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

Informatorium ini disusun berdasarkan informasi sampai waktu penerbitan dan dapat berubah apabila ada data/ informasi terbaru

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya sehingga Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 dapat disusun dan diterbitkan untuk mendukung upaya pemerintah dalam percepatan penanganan COVID-19 di Indonesia.

Sebagaimana kita ketahui, sejak dinyatakan *World Health Organization* (WHO) sebagai pandemi global pada Maret 2020, *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) masih menjadi permasalahan kesehatan di banyak negara. Penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) ini telah menyebar ke 215 negara, menginfeksi lebih dari 31 juta orang, dan menyebabkan kematian pada hampir satu juta orang. Hingga saat ini, WHO masih menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global yang merupakan krisis kesehatan masyarakat terbesar di abad ini. Di Indonesia sendiri, kasus konfirmasi COVID-19 masih mengalami peningkatan hingga melebihi 474.000 kasus dan menyebabkan kematian pada lebih dari 15.300 orang berdasarkan data per 17 November 2020.

Mengingat dampak dari pandemi COVID-19 tidak hanya dirasakan pada sektor pelayanan kesehatan, namun juga meluas ke berbagai lini kehidupan seperti sosial, ekonomi, pertahanan, hingga kesejahteraan masyarakat, Presiden Republik Indonesia telah membentuk Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional (KPCPEN) yang disahkan

melalui Peraturan Presiden Nomor 82 tahun 2020. Badan POM selaku otoritas regulatori nasional di Indonesia menjadi bagian dari KPCPEN dan telah melakukan berbagai langkah strategis dalam upaya pemerintah untuk menanggulangi COVID-19. Salah satu inisiatif yang dilakukan Badan POM adalah melalui penyusunan dan penyebaran informasi bagi pemangku kepentingan, terutama kalangan tenaga kesehatan, terkait obat masyarakat, terkait obat-obat utama untuk penanganan COVID-19. Dalam hal ini, Badan POM menyusun dan menerbitkan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia yang pertama kali diterbitkan pada awal pandemi di Indonesia, yaitu bulan Maret 2020, dan kemudian diperbarui menjadi Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 yang selesai disusun pada bulan November 2020.

Pembaruan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia sangat perlu dilakukan mengingat informasi terkait khasiat dan keamanan obat untuk penanganan COVID-19 bersifat dinamis mengikuti perkembangan penelitian obat uji COVID-19 terkini, ilmu pengetahuan yang lebih mendalam terkait karakteristik SARS-CoV-2, dan pembaruan tata laksana penanganan COVID-19, baik yang berlaku di Indonesia maupun di berbagai Negara lainnya. Informatorium yang diperbarui secara berkala diharapkan dapat memberikan informasi yang dapat dijadikan referensi bagi tenaga kesehatan di seluruh Rumah Sakit Rujukan COVID-19 dan sarana kesehatan lainnya di Indonesia dalam penanganan COVID-19. Selain

itu juga tentunya dapat dimanfaatkan oleh berbagai pihak lain yang memerlukan informasi tersebut.

Sebagai penutup, kami sampaikan penghargaan dan terima kasih kepada seluruh Tim Ahli yang mewakili berbagai profesi di bidang kesehatan yang telah meluangkan waktu dan berkontribusi secara optimal dalam penyusunan dan penyempurnaan Informatarium Obat COVID-19 Edisi 2 ini. Besar harapan kami bahwa informatarium ini dapat memberikan manfaat yang signifikan dalam upaya kita bersama untuk menghadapi pandemi COVID-19 di tanah air.

Jakarta, 17 November 2020  
Kepala Badan Pengawas  
Obat dan Makanan



**Dr. Penny K. Lukito, MCP**

## **TIM PENYUSUN**

Pengarah : Dr. Ir. Penny Kusumastuti Lukito, MCP  
Ketua : Dra. Togi J. Hutadjulu, Apt, MHA

Tim Ahli :

1. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
2. Prof. Dra. Arini Setiawati, PhD
3. Prof. Dr. Arry Yanuar, M.Si, Apt
4. Prof. Dr. dr. Purwastyastuti, MSc, SpFK
5. Prof. Dr. dr. Iris Rengganis, SpPD-KAI
6. Prof. Dr. dr. Ismail Hadisoebroto Dilogo, SpOT(K)
7. Prof. Dr. Dra. Erna Kristin, Apt, M.Si
8. Dra. Lucky S. Slamet, MSc, Apt
9. Dr. dr. Anwar Santoso, SpJP(K)
10. Dr. dr. Agus Dwi Susanto, SpP(K), FISR, FAPSR
11. Dr. dr. Erlina Burhan SpP(K), MSc
12. Dra. Retno Tyas Utami, Apt, M.Epid
13. Dra. Endang Woro T, Apt
14. Drs. Hary Wahyu Triestanto Wibowo, Apt
15. Dr. dr. Dewi Selvina Rosdiana, M.Kes
16. dr. Jarir At Thobari, D.Pharm, PhD
17. Dr. dr. Aman Bhakti Pulungan, SpA(K) FAAP
18. Dr. dr. Dita Aditianingsih, SpAn-KIC
19. Dr. Teguh Triyono, M.Kes, SpPK(K)
20. Dr. dr. Cosphiadi Irawan, SpPD-KHOM
21. Dr. dr. Lugyanti Sukrisman, SpPD-KHOM
22. Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP

Anggota :

1. Dr. Dra. Lucia Rizka Andalusia, Apt, M.Pharm, MARS
2. Dra. Ratna Irawati, Apt, M.Kes
3. Dra. Tri Asti Isnariani, Apt, M.Pharm
4. Dra. Nurma Hidayati, Apt, M.Epid
5. Dian Putri Anggraweni, S.Si, Apt, M.Farm
6. Ade Irma Haryani, S.Si, Apt
7. Hanny Musytika, S.Si, Apt, MPH

8. Anggi Tiarani, S.Si, Apt
9. Nita Widhatiningsih, S.Farm, Apt
10. Shinta Ayu Nurfaradilla, S.Farm, Apt
11. Yuly Proboningrum, S.Farm, Apt
12. Meysa Intan Permatasari, S.Farm, Apt

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	i
TIM PENYUSUN .....	iv
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG .....	1
B. TUJUAN .....	6
C. RUANG LINGKUP .....	7
BAB II PERKEMBANGAN TERAPI COVID-19 DI DUNIA .....	8
A. UMUM .....	8
B. PERKEMBANGAN TERAPI COVID-19 DI DUNIA .....	15
BAB III TATA LAKSANA PENGOBATAN PASIEN COVID-19 DI INDONESIA.....	56
A. UMUM .....	56
B. PERHATIAN KHUSUS PENGGUNAAN OBAT UNTUK COVID-19 DI INDONESIA .....	61
BAB IV INFORMATORIUM OBAT COVID-19 .....	80
A. ANTIVIRUS .....	80
1. FAVIPIRAVIR .....	80
2. REMDESIVIR .....	88
3. OSELTAMIVIR .....	101
B. ANTIINFLAMASI.....	107
1. TOSILIZUMAB .....	107
2. DEKSAMETASON .....	120
3. SIKLESONID .....	133
C. ANTIKOAGULAN .....	141
1. HEPARIN .....	141
2. ENOKSAPARIN SODIUM .....	148

D. ANTIBIOTIK.....	157
1. AZITROMISIN .....	158
2. LEVOFLOKSASIN.....	162
3. MEROPENEM .....	171
4. SEFOTAKSIM.....	178
E. ANALGESIK NON-OPIOID .....	185
1. PARASETAMOL (ASETAMINOFEN).....	185
F. AGONIS ADRENORESEPTOR BETA-2 SELEKTIF.....	187
1. SALBUTAMOL SULFAT .....	187
G. OBAT SISTEM SARAF PUSAT-GOLONGAN	
BENZODIAZEPIN .....	192
1. MIDAZOLAM.....	192
H. PENGENCER DAHAK.....	197
1. ASETILSISTEIN.....	197
I. <i>INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG)</i> .....	201
J. VITAMIN .....	206
1. VITAMIN C (ASAM ASKORBAT) .....	206
2. VITAMIN D (KALSIFEROL) .....	213
3. VITAMIN E (TOKOFEROL).....	221
K. TERAPI AJUVAN.....	225
1. PLASMA KONVALESEN .....	225
2. SEL PUNCA MESENKIMAL .....	233
DAFTAR RUJUKAN.....	241

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Algoritma Tata Laksana Koagulasi pada COVID-19 Berdasarkan Marker Laboratorium Sederhana	76
Gambar 2. Mekanisme Kerja Favipiravir.....	83
Gambar 3. Mekanisme Kerja Oseltamivir.....	104
Gambar 4. Potensi Mekanisme Kerja Plasma Konvalesen.....	230

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1.	Jenis Obat Uji untuk Terapi COVID-19.....	10
Tabel 2.	Jenis Obat yang Tidak Direkomendasikan untuk Terapi COVID-19.....	12
Tabel 3.	Jenis Obat yang Direkomendasikan oleh EMA untuk Pengobatan COVID-19.....	17
Tabel 4.	Pedoman tentang Plasma Konvalesen oleh EC.....	19
Tabel 5.	Jenis obat yang Digunakan oleh Tiongkok untuk Pengobatan COVID-19.....	19
Tabel 6.	Jenis obat yang Direkomendasikan Digunakan di Amerika Serikat untuk Pengobatan COVID-19.....	23
Tabel 7.	Jenis Obat yang Direkomendasikan oleh MHLW untuk Pengobatan COVID-19.....	30
Tabel 8.	Rekomendasi Penggunaan Plasma Konvalesen di Jepang.....	31
Tabel 9.	Jenis Obat yang Direkomendasikan oleh NCID untuk Pengobatan COVID-19.....	32
Tabel 10.	Jenis Obat yang Direkomendasikan untuk Pengobatan COVID-19 di Australia.....	35
Tabel 11.	Jenis Obat yang Direkomendasikan untuk Pengobatan COVID-19 di Kanada.....	41
Tabel 12.	Jenis Obat yang Disetujui oleh Pemerintah Inggris untuk Pengobatan COVID-19.....	43
Tabel 13.	Jenis Obat yang Disetujui untuk Digunakan oleh Pemerintah India untuk Pengobatan COVID-19.....	49
Tabel 14.	Rekomendasi Obat-obatan Terapi COVID-19 di Filipina.....	53
Tabel 15.	Tata Laksana Pasien COVID-19 Dewasa yang Direkomendasikan oleh 5 OP .....	58
Tabel 16.	Tata Laksana Pasien COVID-19 Anak yang Direkomendasikan oleh 5 OP .....	66

Tabel 17.	Dosis Antivirus dan Antiinflamasi Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak Direkomendasikan oleh 5OP.....	69
Tabel 18.	Kriteria DIC berdasarkan <i>The International Society of Thrombosis Haemostasis (ISTH)</i> .....	75
Tabel 19.	Interaksi Obat Favipiravir.....	86
Tabel 20.	Efek Samping Favipiravir.....	87
Tabel 21.	Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir.....	95
Tabel 22.	Rekomendasi Prosedur Dilusi Remdesivir.....	96
Tabel 23.	Efek Samping Remdesivir.....	101
Tabel 24.	Efek Samping Tosilizumab.....	119
Tabel 25.	Dosis Siklesonid sebagai Obat Terdaftar untuk Asma dan Alergi Rhinitis.....	135
Tabel 26.	Dosis Heparin Sesuai Nilai APTT.....	146
Tabel 27.	Dosis Antikoagulan pada Pasien COVID-19 Berdasarkan Fungsi Ginjal.....	152
Tabel 28.	Data Jumlah Pasien, Indikasi dan Regimen Dosis Uji Klinik Enoksaparin.....	155
Tabel 29.	Dosis Levofloksasin pada Pasien dengan Fungsi Ginjal Normal.....	165
Tabel 30.	Aturan Pengurangan Dosis untuk Pasien dengan Bersihan Kreatinin <51 mL/menit.....	173
Tabel 31.	<i>Level Upper Intake</i> Vitamin C sebagai Suplemen Makanan.....	210
Tabel 32.	Dosis Penggunaan MSCs pada Publikasi Terdahulu.....	239

## BAB I PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Sejak dinyatakan *World Health Organization* (WHO) sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020<sup>1</sup>, *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2)<sup>2</sup>, masih menjadi permasalahan kesehatan di banyak negara. Penularan COVID-19 dapat terjadi melalui kontak baik secara langsung maupun tidak langsung atau kontak erat dengan penderita melalui sekresi saliva, ingus, dan *droplet* yang dikeluarkan penderita pada saat batuk, bersin, berbicara, ataupun bernyanyi, maupun akibat kontak dengan benda-benda yang terkontaminasi virus tersebut. Pada awal pandemi, WHO juga telah memberikan peringatan kemungkinan transmisi virus SARS-CoV-2 melalui udara untuk tenaga kesehatan (*airborne precaution for medical staff*) khususnya pada fasilitas pelayanan kesehatan yang melakukan prosedur aerosol<sup>3,4</sup>. Setelah diketahui lebih rinci tentang moda transmisi SARS-CoV-2 berdasarkan beberapa penelitian, WHO kemudian menyatakan bahwa COVID-19 dapat ditularkan akibat terbentuknya aerosol maupun *droplet*<sup>3</sup> khususnya dalam ruangan tertutup yang sesak dan memiliki sirkulasi udara yang kurang baik.

Infeksi SARS-CoV-2 pada umumnya dapat menyebabkan penyakit pernapasan dengan derajat

keparahan bervariasi<sup>3,4</sup>. Bahkan pada beberapa penderita mungkin tidak merasakan gejala apapun<sup>3</sup>. Gejala yang mungkin dialami oleh penderita diantaranya rasa nyeri dan sakit, demam, batuk, kesulitan bernafas, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan, atau ruam kulit<sup>4,5,6,7</sup>. Pasien dengan gejala ringan dilaporkan sembuh setelah satu minggu. Pada kasus berat, penderita dapat mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok septik, gagal multiorgan, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga berakibat kematian. Orang lanjut usia (lansia) dan orang dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya (komorbid), seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru, diabetes, dan kanker berisiko lebih besar mengalami keparahan<sup>5</sup>.

Hingga saat ini, WHO masih menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global dan pandemi ini merupakan krisis kesehatan masyarakat terbesar di abad ini<sup>8</sup>. Secara global, penyebaran COVID-19 masih belum dapat dikendalikan dengan baik. Hingga tanggal 17 November 2020, penyebaran kasus COVID-19 telah terjadi di 219 negara, menginfeksi sebanyak 54.301.156 orang, dan menyebabkan kematian pada 1.316.994 orang<sup>9</sup>. Di Indonesia, kasus terkonfirmasi COVID-19 juga masih terus mengalami peningkatan. Data situasi terkini perkembangan COVID-19 di Indonesia tanggal 17 November 2020 menyebutkan bahwa terdapat 474.455 kasus terkonfirmasi positif

COVID-19 di Indonesia dengan total kematian sebesar 15.393 orang<sup>9</sup>.

Mengingat dampak dari pandemi COVID-19 tidak hanya dirasakan pada sektor pelayanan kesehatan, namun juga meluas ke berbagai lini kehidupan seperti sosial, ekonomi, pertahanan, hingga kesejahteraan masyarakat, Presiden Republik Indonesia telah membentuk Komite Penanganan *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) dan Pemulihan Ekonomi Nasional (KPCPEN) yang diundangkan melalui Peraturan Presiden Nomor 82 Tahun 2020 pada tanggal 20 Juli 2020. Komite ini terdiri dari Komite Kebijakan, Satuan Tugas Penanganan COVID-19, dan Satuan Tugas Pemulihan dan Transformasi Ekonomi Nasional<sup>10</sup>. Badan POM turut menjadi anggota dalam KPCPEN tersebut.

Sesuai peran regulatori Badan POM, untuk percepatan penanganan COVID-19, Badan POM telah melakukan percepatan proses regulatori khususnya terkait sertifikasi Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik (PPUK), sertifikasi Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB), dan simplifikasi registrasi obat yang diperlukan untuk penanggulangan COVID-19. Pada kondisi darurat pandemi, Badan POM memiliki mekanisme khusus untuk memberikan persetujuan penggunaan darurat (*Emergency Use Authorization/EUA*) untuk obat dan vaksin yang sangat dibutuhkan berdasarkan data khasiat dan keamanan yang terbatas, dengan tetap mempertimbangkan kemanfaatan dan perlindungan

pasien. EUA merupakan persetujuan penggunaan obat dan vaksin selama kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat, dalam hal ini pandemi COVID-19, untuk obat yang belum mendapatkan izin edar atau obat yang telah mendapatkan izin edar tetapi dengan indikasi penggunaan yang berbeda (indikasi baru).

Persetujuan penggunaan darurat yang diterbitkan Badan POM mengacu juga pada beberapa EUA yang ditetapkan badan otoritas lain, misalnya *United States Food and Drug Administration* (US-FDA) dan *European Medicines Agency* (EMA). Mengingat keterbatasan data dukung EUA tersebut, maka EUA yang telah diberikan untuk suatu obat dan vaksin akan terus dievaluasi dan dapat diperbarui sesuai dengan perkembangan bukti ilmiah terkait khasiat dan keamanan obat tersebut.

Berbagai penelitian dan uji klinik telah dilakukan secara kolaboratif baik oleh WHO<sup>11</sup> maupun lembaga penelitian lainnya di tingkat nasional maupun internasional yang ditujukan untuk membuktikan khasiat dan keamanan obat uji yang memiliki potensi untuk penanganan COVID-19. Beberapa hasil penelitian dan uji klinik telah dipublikasikan sehingga dapat menjadi dasar bagi regulator dan tenaga kesehatan untuk penyesuaian tata laksana/manajemen pengobatan COVID-19.

Berdasarkan hasil penelitian dan uji klinik terkini, telah dilakukan penyesuaian beberapa keputusan oleh WHO maupun badan otoritas global

terhadap penggunaan obat uji tertentu untuk COVID-19, antara lain:

- a. Pencabutan EUA klorokuin dan hidroksiklorokuin oleh US-FDA.<sup>12</sup>
- b. Penghentian pemberian hidroksiklorokuin dan lopinavir/ritonavir pada subjek baru dalam WHO *Solidarity Trial*.<sup>13</sup>
- c. Penggunaan deksametason untuk pasien COVID-19 yang menggunakan oksigenasi, baik berupa ventilasi mekanik invasif ataupun oksigenasi membran ekstrakorporeal (*Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)*) berdasarkan UK *Recovery Trial*.<sup>14</sup>
- d. Pemberian izin edar, EUA, atau *conditional approval* untuk remdesivir dan favipiravir oleh regulator di beberapa negara, seperti Amerika Serikat<sup>15,16</sup>, Australia<sup>17</sup>, India<sup>18</sup>, Indonesia<sup>19</sup>, Jepang<sup>20</sup>, Kanada<sup>21</sup>, Singapura<sup>22</sup>, dan Uni Eropa<sup>23</sup>. Untuk EUA yang diterbitkan oleh Indonesia, penjelasan lebih lanjut terkait remdesivir dan favipiravir dapat dilihat di *fact sheet for health care providers* melalui *website* [pionas.pom.go.id](http://pionas.pom.go.id).
- e. Pemberian persetujuan izin edar remdesivir oleh US-FDA untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak usia  $\geq 12$  tahun dengan berat badan 40 kg atau lebih yang membutuhkan rawat inap di rumah sakit. Untuk pasien anak usia di bawah 12 dengan berat badan 3,5 kg hingga di bawah 40 kg yang dirawat inap di rumah sakit, penggunaan remdesivir masih di bawah persetujuan EUA.<sup>24</sup>

Menindaklanjuti adanya bukti ilmiah global terkini mengenai terapi dan pengobatan COVID 19, Badan POM selaku regulator obat di Indonesia merasa perlu untuk melakukan pembaruan informasi terhadap Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia yang telah diterbitkan pada bulan Maret 2020. Pembaruan informatorium dilakukan dengan mempertimbangkan perkembangan ilmu dan pengetahuan terkini terkait obat untuk penanganan COVID-19 yang dipublikasikan di jurnal ilmiah, Pedoman Tata Laksana COVID-19 di Indonesia edisi 2, pedoman tata laksana global, dan keputusan regulatori di negara lain, seperti Amerika Serikat, Australia, Filipina, India, Inggris, Jepang, Kanada, Singapura, Tiongkok, dan Uni Eropa.

## **B. TUJUAN**

Informatorium ini ditujukan untuk memberikan informasi obat uji COVID-19 dan perkembangannya secara umum berdasarkan data yang dipublikasikan di jurnal ilmiah, pedoman tata laksana di Indonesia dan global, serta keputusan regulatori global. Informatorium ini diharapkan dapat menjadi salah satu acuan bagi profesi kesehatan terkait dalam mempertimbangkan tata laksana/manajemen terapi COVID-19 di sarana pelayanan kesehatan, termasuk Rumah Sakit Rujukan COVID-19 di Indonesia.

### **C. RUANG LINGKUP**

Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 berisi nama obat uji dan jenis terapi COVID 19, termasuk informasi produk dan latar belakang terapi, berdasarkan hasil kajian Badan POM terhadap data masing-masing obat uji dan jenis terapi, mengacu pada publikasi ilmiah nasional dan internasional yang terkini, panduan/protokol regimen pengobatan COVID-19 nasional serta keputusan regulatori beberapa negara terkait hasil uji klinik atau penelitian pengobatan COVID-19. Informasi yang digunakan pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 berdasarkan publikasi yang diterbitkan hingga tanggal 17 November 2020.

Kriteria obat yang dicantumkan dalam Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 adalah sebagai berikut:

- a. obat yang mendapatkan EUA untuk indikasi COVID-19 di Indonesia;
- b. obat yang tercantum pada pedoman tata laksana nasional dan internasional untuk COVID-19;
- c. obat terdaftar di Indonesia dengan indikasi utama, namun digunakan sebagai obat uji COVID-19 (*off label*); atau
- d. obat tidak terdaftar di Indonesia, tetapi terdaftar di beberapa negara, dan digunakan untuk COVID-19 dalam bentuk obat uji klinik.

## **BAB II**

### **PERKEMBANGAN TERAPI COVID-19 DI DUNIA**

#### **A. UMUM**

Pada saat penerbitan Informatarium Obat COVID-19 Edisi 1, belum ada obat spesifik yang dapat digunakan untuk mengobati COVID-19. Namun setelahnya, beberapa lembaga penelitian melakukan uji klinik terhadap beberapa obat uji yang sebelumnya dianggap berpotensi dalam pengobatan COVID-19. Selain itu, saat ini telah ada obat yang disetujui untuk COVID-19, yaitu remdesivir yang mendapatkan persetujuan izin edar dari US-FDA pada tanggal 22 Oktober 2020. Persetujuan izin edar untuk remdesivir tersebut untuk penggunaan pada pasien COVID-19 dewasa dan anak usia  $\geq 12$  tahun dengan berat badan di atas 40 kg yang membutuhkan rawat inap di rumah sakit. Untuk pasien anak usia di bawah 12 tahun dengan berat badan 3,5 kg hingga di bawah 40 kg yang dirawat inap di rumah sakit, penggunaan remdesivir masih di bawah persetujuan EUA.<sup>24</sup>

Sesuai rujukan WHO<sup>25</sup>, penggunaan *investigational agents* anti-COVID-19 harus memperhatikan beberapa hal penting, antara lain:

1. aspek etik<sup>26</sup> dan merupakan obat yang memiliki prioritas terapeutik terkini<sup>27</sup>;
2. pelaksanaannya mengacu pada *WHO Core Clinical Randomized Controlled Trial (RCT) Protocol* untuk evaluasi khasiat dan keamanan

- obat yang sejalan dengan standar pelayanan rawat inap untuk pasien COVID-19<sup>28</sup>; dan
3. apabila pelaksanaan RCT tidak memungkinkan, maka penggunaan *investigational agents* harus dilakukan dengan mekanisme sesuai *WHO Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework* (MEURI), sampai RCT dapat dilakukan.<sup>29</sup>

Di samping itu, dari berbagai rujukan, seperti WHO<sup>25,28</sup> dan *United States Centre for Disease Prevention and Control* (US-CDC)<sup>4,7</sup>, diketahui bahwa evolusi klinis dan informasi epidemiologi COVID-19 masih belum diketahui dengan baik sehingga panduan terkait populasi untuk terapi atau pengobatan yang dilakukan belum dapat diketahui dengan tepat, termasuk *endpoint* khasiat suatu kandidat obat. Oleh karena itu, pada saat ini sangat diperlukan identifikasi populasi pasien untuk kandidat obat COVID-19 yang dapat meningkatkan hasil klinis pengobatan dan dapat mengurangi keparahan penyakit, dan kematian. Identifikasi tersebut terkait peran terhadap terapi target inang (*host-targeted therapies*), antara lain: data *in-vitro/in-vivo* terhadap COVID-19, analisis farmakokinetik/farmakodinamik, pertimbangan dosis, cara dan waktu penggunaan, serta yang paling penting adalah status/kondisi pasien COVID-19. Beberapa jenis obat telah digunakan sebagai obat uji dalam terapi COVID-19 yang hasilnya tergantung pada status/kondisi pasien COVID-19.

Untuk pasien suspek dan terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala ringan, penggunaan antibiotik tidak disarankan, baik untuk terapi maupun pencegahan. Sedangkan untuk pasien suspek dan terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala sedang, antibiotik tidak diresepkan kecuali terdapat kecurigaan klinik adanya infeksi bakteri<sup>30</sup>. Pemberian antibiotik pada terapi COVID-19 adalah berupa antibiotik empiris sesuai keparahan kondisi, misal pneumonia akibat bakteri (*secondary bacterial pneumonia*) dan sepsis. Jika terbukti tidak terjadi infeksi bakteri, maka pemberian antibiotik harus dihentikan. Penggunaan antibiotik tidak diindikasikan untuk COVID-19 secara langsung, dan karena harus berlomba dengan progresivitas penyakit, terpaksa dipilih antibiotik yang berspektrum luas.<sup>28</sup>

Berdasarkan berbagai sumber, jenis obat uji yang masih dipakai secara global untuk terapi COVID-19, antara lain dapat dilihat dalam daftar sebagai berikut:

Tabel 1. Jenis Obat Uji untuk Terapi COVID-19

<b>No</b>	<b>JENIS OBAT UJI</b>	<b>STATUS</b>	<b>CATATAN</b>
1	Favipiravir	Telah mendapatkan EUA atau <i>conditional approval</i> oleh regulator di India <sup>18</sup> dan Indonesia <sup>19</sup>	Terdaftar di Jepang sebagai obat khusus hanya untuk pengobatan influenza virus baru atau <i>re-emerging</i> dengan tindakan kehati-hatian. <sup>31</sup> Digunakan sebagai terapi COVID-19 dalam kerangka uji klinik.

No	JENIS OBAT UJI	STATUS	CATATAN
2	Remdesivir	Telah mendapat ijin edar, <i>conditional approval</i> , atau EUA dari regulator Amerika Serikat <sup>15,16,24</sup> , Australia <sup>17</sup> , Indonesia <sup>19</sup> , Jepang <sup>20</sup> , Kanada <sup>21</sup> , Singapura <sup>22</sup> , dan Uni Eropa <sup>23</sup>	Remdesivir digunakan pada terapi COVID-19 dengan derajat berat dan memerlukan tambahan oksigen, kecuali di Amerika Serikat dapat digunakan untuk pasien COVID-19 dengan derajat ringan hingga berat yang dirawat inap di rumah sakit. <sup>15</sup>
3	Oseltamivir	Digunakan karena banyak kasus COVID-19 menyerupai influenza. <sup>32,33</sup>	Indikasi utama pengobatan dan pencegahan Influenza A. Belum terdapat data yang cukup kuat untuk mendukung penggunaan oseltamivir untuk COVID-19. <sup>34</sup> Sebaiknya hanya diberikan jika terdapat kontak atau dicurigai adanya ko-infeksi dengan influenza. <sup>35,36</sup>
4	Deksametason	Obat Uji	Dapat digunakan untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa dan remaja usia $\geq 12$ tahun dengan berat badan minimal 40 kg yang dirawat di rumah sakit dan menggunakan alat bantu pernapasan, yang membutuhkan terapi oksigen (dari <i>supplemental oxygen</i> hingga <i>mechanical ventilation</i> ). <sup>37,38</sup>

<b>No</b>	<b>JENIS OBAT UJI</b>	<b>STATUS</b>	<b>CATATAN</b>
5	Obat lain, misalnya ribavirin (kombinasi dengan interferon), interferon beta, tosilizumab, injeksi vitamin C dosis tinggi	Obat Uji <i>Off Label Use*</i>	Digunakan sebagai obat uji untuk pengobatan COVID-19 dengan berbagai tindakan kehati-hatian.

Catatan:

\**Off Label Use* adalah penggunaan di luar indikasi obat yang tertera dalam label obat yang terdaftar.

Selain beberapa jenis obat uji yang masih digunakan secara global, juga terdapat beberapa obat yang tidak direkomendasikan lagi dalam pengobatan COVID-19 sebagai berikut:

Tabel 2. Jenis Obat yang Tidak Direkomendasikan untuk Terapi COVID-19

<b>No</b>	<b>JENIS OBAT UJI</b>	<b>CATATAN</b>
1	Klorokuin dan hidroksiklorokuin	1. Pada tanggal 15 Juni 2020, US-FDA menarik kembali EUA untuk penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin untuk pengobatan pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Keputusan ini diambil berdasarkan pertimbangan dari data uji klinik terbaru bahwa klorokuin dan hidroksiklorokuin tidak efektif terhadap pengobatan COVID-19. Pertimbangan lainnya adalah manfaat yang didapat dari penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin tidak sebanding dengan risiko yang ditimbulkan, seperti <i>serious cardiac</i>

No	JENIS OBAT UJI	CATATAN
		<p><i>adverse events</i>.<sup>12</sup></p> <p>2. Pada tanggal 17 Juni 2020, berdasarkan pertimbangan keamanan dan ditemukannya hasil bahwa obat uji menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan perawatan standar untuk pengobatan COVID-19, penggunaan hidroklorokuin pada WHO <i>Solidarity Trial</i> sebagai obat uji dihentikan.<sup>13</sup></p>
2	Lopinavir/ritonavir	<p>1. Pada tanggal 6 Juli 2020, WHO menghentikan pemberian lopinavir/ritonavir pada <i>Solidarity Trial</i> karena tidak bermanfaat untuk menurunkan risiko kematian pasien COVID-19 di rumah sakit.<sup>13</sup></p> <p>2. Lopinavir/ritonavir dalam bentuk kombinasi dengan antiretroviral yang lain merupakan obat infeksi HIV/AIDS lini kedua. Penggunaan kedua obat ini untuk COVID-19 dapat memicu resistensi pada penderita HIV/AIDS dan berpotensi mempengaruhi akses pada populasi yang membutuhkan, disamping itu terdapat efek samping yang perlu diperhatikan secara khusus.</p> <p>3. Berdasarkan data yang tersedia dari sejumlah uji klinik, lopinavir/ritonavir tidak menunjukkan manfaat yang berarti dalam menurunkan angka kematian dan mempercepat perbaikan gejala COVID-19 dibandingkan dengan pengobatan standar:</p> <p>a. Pada publikasi hasil sementara <i>Solidarity Trial</i>, lopinavir/ritonavir kombinasi dengan terapi standar yang diberikan pada pasien COVID-19 rawat inap dengan berbagai derajat keparahan dibandingkan dengan terapi standar saja menunjukkan tidak adanya penurunan angka kematian secara bermakna (RR=1,00; 95% CI: 0,79-1,25, p=0,97; 148/1399 vs 146/1372). Kesimpulan ini sama pada kelompok usia</p>

No	JENIS OBAT UJI	CATATAN
		<p>&lt;50, 50-69 tahun dan ≥70 tahun, serta status penggunaan ventilator.<sup>39</sup></p> <p>b. Hasil RECOVERY <i>trial</i> yang pada pasien COVID-19 rawat inap dengan berbagai derajat keparahan yang diacak ke dalam kelompok yang mendapatkan lopinavir/ritonavir (1616 pasien) dibandingkan kelompok perawatan standar (3424 pasien) menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok uji tersebut pada angka kematian 28 hari (23% lopinavir/ritonavir vs 22% perawatan standar, <i>relative risk</i> 1,03 (95% CI: 0,91-1,17) p=0,60. Selain itu, tidak didapat bukti manfaat pemberian lopinavir/ritonavir terhadap penggunaan ventilator dan lama rawat inap.<sup>40</sup></p> <p>c. Uji klinik yang dilaksanakan di Jin Yin-Tan Hospital, Tiongkok, melibatkan 199 pasien COVID-19 derajat berat menunjukkan bahwa lopinavir/ritonavir tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk waktu mencapai perbaikan klinis (HR 1,31; 95% CI: 0,95-1,80). Angka kematian pada hari ke-28 sama antara kelompok lopinavir/ritonavir dan pengobatan standard (19,2% vs 25,0%; perbedaan absolut sebesar 5,8%; 95% CI: -17,3-5,7). Efek samping pada saluran cerna sering terjadi pada kelompok lopinavir/ritonavir. Penggunaan lopinavir/ritonavir ini dihentikan lebih awal pada 13 pasien (13,8%) karena efek samping.<sup>41</sup></p> <p>4. <i>National Institute of Health (NIH)</i> tidak merekomendasikan penggunaan lopinavir/ritonavir atau obat golongan HIV protease inhibitor lainnya, kecuali untuk uji klinik. Profil farmakodinamik lopinavir/ritonavir</p>

No	JENIS OBAT UJI	CATATAN
		<p>menimbulkan keraguan mungkin tercapai konsentrasi obat yang dapat menghambat protease SARS-CoV-2. Selain itu, lopinavir/ritonavir tidak menunjukkan efikasi dalam uji klinik RCT pada pasien COVID-19. Efek samping lopinavir/ritonavir meliputi mual, muntah, diare (umum), perpanjangan QTc dan hepatotoksik.<sup>42</sup></p> <p>5. Bukti ilmiah terkait efektivitas penggunaan lopinavir/ritonavir untuk pasien COVID-19 pada kelompok khusus seperti anak, ibu hamil, ibu menyusui, dan usia lanjut masih terbatas.</p>

## B. PERKEMBANGAN TERAPI COVID-19 DI DUNIA

Jenis obat yang digunakan dalam terapi atau pengobatan COVID-19, berdasarkan WHO, EMA, dan di beberapa negara lain seperti Tiongkok, Amerika, Jepang, Singapura, Australia, Kanada, India, dan Filipina antara lain sebagai berikut:

### 1. *World Health Organization (WHO)*

- a. Pada 21 Maret 2020, WHO menerbitkan *Landscape of Analysis*<sup>43</sup> yang berisi informasi daftar obat yang digunakan untuk uji klinik maupun pengobatan COVID-19 di dunia. Namun, hingga saat ini belum ada pembaruan daftar tersebut.
- b. Pada 18 Maret 2020, WHO<sup>11</sup> mengumumkan rencana pelaksanaan uji klinik berskala internasional yang disebut *Solidarity Trial*. Uji klinik ini diadakan dalam rangka menemukan obat yang aman dan berkhasiat untuk COVID-19, diantaranya:

- 1) remdesivir;
  - 2) lopinavir/ritonavir (dihentikan sebagai obat uji pada tanggal 4 Juli 2020<sup>13</sup>);
  - 3) kombinasi lopinavir/ritonavir dengan interferon- $\beta$  (dihentikan sebagai obat uji pada tanggal 4 Juli 2020<sup>13</sup>); dan
  - 4) hidroksiklorokuin (dihentikan sebagai obat uji pada tanggal 18 Juni 2020<sup>13</sup>).
- c. Indonesia berpartisipasi dalam *Solidarity Trial*<sup>44</sup> dan memulai penelitian pada tanggal 23 April 2020, yang dikoordinasi oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- d. Per 2 Oktober 2020<sup>11</sup>, sebanyak lebih dari 12.000 pasien telah direkrut di 30 negara. Secara keseluruhan, lebih dari 116 negara di 6 wilayah WHO telah bergabung atau berminat untuk mengikuti *Solidarity Trial*.

## **2. *Treatments and Vaccines for COVID-19, European Medicines Agency (EMA)* (update terakhir 30 Oktober 2020)**

Pada tanggal 29 Mei 2020, EMA merilis *public-health advice* yang berisi tentang informasi bahwa tenaga kesehatan harus melakukan monitoring pasien COVID-19 terhadap risiko efek samping penggunaan obat klorokuin dan hidroksiklorokuin. Berdasarkan laporan dari beberapa studi observasi yang dilakukan terhadap klorokuin dan hidroksiklorokuin menunjukkan adanya peningkatan resiko terhadap jantung, termasuk aritmia dan serangan jantung.

Obat ini juga diketahui memiliki efek samping *neuropsychiatric disorders*, termasuk agitasi, insomnia, kebingungan, psikosis, keinginan untuk bunuh diri, gangguan hati, kerusakan saraf yang memicu kejang (*seizures/fits*), dan penurunan kadar gula darah.<sup>45</sup> Berdasarkan hal-hal tersebut, beberapa negara di Eropa telah menanggukhan atau menghentikan uji klinik klorokuin dan hidroksiklorokuin pada pasien COVID-19.

Informasi lebih lanjut tentang obat yang direkomendasikan oleh EMA tercantum pada Tabel 3.

Tabel 3. Jenis Obat yang Direkomendasikan oleh EMA untuk Pengobatan COVID-19

Obat	Dosis	Keterangan
Remdesivir	Pada pasien usia $\geq 12$ tahun dengan berat badan minimal 40 kg: a. hari ke-1: 200 mg <i>single loading dose</i> melalui infus intravena; dan b. hari ke-2 dan seterusnya: 100 mg diberikan sekali sehari melalui infus intravena. <sup>23</sup> Durasi total pemberian obat minimal 5 hari dan tidak lebih dari 10 hari. <sup>23</sup>	1. Status registrasi: <i>conditional marketing authorisation</i> (3 Juli 2020). <sup>46</sup> 2. Indikasi terapi Digunakan untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa dan remaja usia $\geq 12$ tahun dengan berat badan minimal 40 kg dengan pneumonia yang membutuhkan bantuan oksigen tambahan. <sup>23</sup>
Deksametason	Untuk pengobatan COVID-19 1. pasien dewasa: 6 mg intravena atau per oral sekali sehari hingga 10 hari; 2. pasien anak (remaja usia $\geq 12$ tahun)	1. Dapat digunakan untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa dan remaja usia $\geq 12$ tahun dengan berat badan minimal 40 kg yang dirawat di rumah sakit dan menggunakan alat

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>direkomendasikan menggunakan 6 mg/dosis melalui intravena atau per oral sekali sehari hingga 10 hari;</p> <p>3. durasi pengobatan sesuai respon klinis dan kebutuhan pasien secara individu;</p> <p>4. untuk pasien lansia, gangguan fungsi ginjal dan gangguan fungsi hati, tidak diperlukan penyesuaian dosis.<sup>46</sup></p>	<p>bantu pernapasan<sup>46</sup>, yang membutuhkan terapi oksigen (dari oksigen tambahan hingga ventilasi mekanik).<sup>38</sup></p> <p>2. Pemberian kortikosteroid sistemik tidak boleh dihentikan pada pasien yang telah menggunakan kortikosteroid sistemik oral untuk pengobatan penyakit lainnya (misal pada pasien dengan Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) tetapi tidak memerlukan oksigen tambahan.<sup>37</sup></p> <p>3. Keamanan Terdapat 4 (empat) <i>serious adverse events</i> (SAEs) yang berhubungan dengan pengobatan: 2 (dua) hiperglikemi, 1 (satu) <i>steroid-induced psychosis</i> dan 1 (satu) pendarahan saluran pencernaan atas.<sup>37</sup></p>

Selain EMA, *European Commission* (EC)<sup>47</sup> bekerja sama dengan *European Blood Alliance* (EBA), *the European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) dan para tenaga ahli menerbitkan pedoman terkait pengambilan dan transfusi plasma konvalesen untuk COVID-19.

Tabel 4. Pedoman tentang Plasma Konvalesen oleh EC<sup>48</sup>

Obat	Keterangan
Plasma Konvalesen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bertujuan untuk memfasilitasi negara anggota EU dalam penggunaan plasma konvalesen sebagai pengobatan COVID-19.</li> <li>2. Proses yang diatur dalam pedoman ini adalah persyaratan pasien pendonor, pengambilan, pengujian, pemrosesan, penyimpanan, pendistribusian, dan pengawasan plasma konvalesen sebagai pengobatan COVID-19.</li> <li>3. Pedoman ini tidak mencantumkan rekomendasi dosis plasma konvalesen yang dipakai dalam pengobatan.</li> </ol>

### 3. Tiongkok

#### ***Diagnosis and Treatment Protocol of COVID-19,*** (Versi 8, 18 Agustus 2020)

Jenis obat yang digunakan oleh Tiongkok untuk pengobatan COVID-19 adalah sebagai berikut<sup>48</sup>:

Tabel 5. Jenis Obat yang Digunakan oleh Tiongkok untuk Pengobatan COVID-19

Obat	Dosis
<b>Antivirus</b>	
Alfa-interferon 5 juta U	Dewasa: 5 juta unit (atau yang setara) dalam 2 mL air steril untuk inhalasi, 2x sehari maksimal 10 hari
Ribavirin (500 mg)	Monoterapi tidak dianjurkan. Dewasa: 500 mg IV 2x sehari atau 3x sehari maksimal 10 hari. Kombinasi dengan interferon (dosis seperti di atas) atau dengan lopinavir/ritonavir (dewasa 400 mg/100 mg, 2 x sehari) direkomendasikan.
Lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg)	Monoterapi tidak dianjurkan. Tidak ada informasi dosis pemberian
Klorokuin fosfat (500 mg)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dewasa &gt;50 kg, 500 mg 2x sehari selama 7 hari</li> <li>2. Dewasa &lt;50 kg:                          Hari ke-1 sampai hari ke-2: 500 mg 2x sehari                          Hari ke-3 sampai hari ke-7: 500 mg 1x sehari</li> </ol>
Umifenovir	Dewasa: 200 mg 3x sehari maksimal 10 hari

Obat	Dosis
<b>Antibiotik</b> Hindari penyalahgunaan antibiotik. Hati-hati bila menggunakan kombinasi terapi menggunakan antibiotik spektrum luas	
<b>Terapi lain untuk kasus sedang hingga berat:</b>	
Terapi bantu pernapasan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapi oksigen menggunakan <i>nasal cannula</i> atau <i>face mask</i></li> <li>2. <i>High flow nasal cannula</i> atau <i>non-invasive ventilation</i></li> <li>3. <i>Invasive mechanical ventilation</i></li> <li>4. <i>Airway management</i></li> <li>5. ECMO</li> </ol>
Terapi sirkulasi	Pemberian <i>vasoactive agents</i>
Terapi antikoagulan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risiko tinggi terjadi tromboembolisme</li> <li>2. Dapat diberikan antikoagulan profilaktif</li> </ol>
<i>Acute kidney injury and renal replacement therapy</i>	Pada pasien gejala berat dan kritis yang muncul gagal ginjal akut dengan etiologi seperti hipoperfusi dan nefrotoksitas harus segera ditangani
<b>Imunoterapi</b>	
<i>COVID-19-specific human intravenous immunoglobulin</i>	20 mL untuk kasus sedang dan 40 mL untuk kasus berat
Terapi plasma konvalesen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diindikasikan untuk pasien dengan perkembangan penyakit yang cepat, gejala berat, dan <i>critically ill</i>.</li> <li>2. Mengikuti <i>The clinical treatment protocol of convalescent plasma for patients with COVID-19 (tentative second edition)</i></li> </ol>
Tosilizumab	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dosis: 400 mg (4-8 mg/kg), dilarutkan dalam 100 mL NaCl 0,9%, infus selama &gt;1 jam.</li> <li>2. Jika tidak efektif, pemberian dapat diulang 12 jam kemudian dengan dosis yang sama.</li> <li>3. Pemberian tidak boleh lebih dari 2x dengan dosis tunggal tidak lebih dari 800 mg.</li> </ol>

Obat	Dosis
Glukokortikoid	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien dengan hipoksemia, perkembangan penyakit yang cepat melalui pemeriksaan toraks, dan respon hiperinflamasi, pemberian glukosteroid jangka pendek dipertimbangkan (3-5 hari, tidak lebih dari 10 hari)</li> <li>2. Dosis ekivalen dengan metilprednisolon: 0,5-1 mg/kg/hari, selama 3-5 hari.</li> </ol>

#### 4. Amerika Serikat

##### a. Status EUA

##### 1) Klorokuin dan hidroklorokuin

Pada tanggal 28 Maret 2020, US-FDA<sup>49</sup> menerbitkan EUA yang memperbolehkan donasi obat klorokuin dan hidrosiklorokuin ke *Strategic National Stockpile* (SNS) untuk didistribusikan dan digunakan pada pasien rawat inap COVID-19. Pada 15 Juni 2020, US-FDA<sup>12</sup> menarik kembali EUA untuk kedua obat tersebut dengan mempertimbangkan data uji klinik terbaru bahwa klorokuin dan hidrosiklorokuin tidak efektif terhadap pengobatan COVID-19. Pertimbangan lainnya adalah manfaat yang didapat dari penggunaan klorokuin dan hidrosiklorokuin tidak sebanding dengan risiko yang ditimbulkan, seperti *serious cardiac adverse events*.<sup>12</sup>

##### 2) Remdesivir

Pada 1 Mei 2020, FDA menerbitkan EUA untuk remdesivir penggunaan pada pasien dewasa dan anak yang diduga atau terkonfirmasi laboratorium terinfeksi COVID-

19, dirawat di rumah sakit dengan gejala berat (saturasi oksigen  $\leq 94\%$ ), tanpa atau menggunakan ventilasi mekanik atau memerlukan oksigenasi membran ekstrakorporeal.<sup>50</sup> Pada 28 Agustus 2020, US-FDA memperluas ruang lingkup EUA untuk pasien yang dirawat di rumah sakit terlepas dari tingkat keparahan penyakitnya.<sup>15</sup> Pada tanggal 22 Oktober 2020, US-FDA menerbitkan persetujuan izin edar remdesivir untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak-anak berusia 12 tahun ke atas dengan berat badan di atas 40 kg yang membutuhkan rawat inap di rumah sakit<sup>24</sup>. Di Amerika Serikat, EUA remdesivir masih berlaku pada penggunaan pasien COVID-19 rawat inap pada anak di bawah usia 12 tahun.<sup>24</sup>

### **3) Bamlanivimab**

Pada tanggal 9 November 2020, US-FDA menerbitkan EUA untuk bamlanivimab untuk indikasi terkonfirmasi positif COVID-19 pada orang dewasa dan remaja (usia 12 tahun atau lebih yang memiliki berat badan 40 kg atau lebih) dan merupakan pasien COVID-19 dengan derajat ringan hingga sedang yang memiliki risiko tinggi berkembang menjadi derajat berat dan/atau rawat inap.<sup>51</sup>

#### **b. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health (NIH)***

NIH secara berkala menerbitkan pedoman yang

berisi informasi pengobatan pada pasien COVID-19 sebagaimana tercantum pada Tabel 6 berikut:

Tabel 6. Jenis Obat yang Direkomendasikan untuk Digunakan di Amerika Serikat untuk Pengobatan COVID-19 (*updated* 10 November 2020)

Obat	Keterangan
<p>Remdesivir<sup>52</sup> Merupakan terapi COVID-19 pertama yang disetujui US-FDA</p>	<p>1. <b>Dosis</b> <b>Pasien rawat inap dewasa dan anak (usia <math>\geq 12</math> tahun dengan BB <math>\geq 40</math> kg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pasien tidak menggunakan ventilator mekanik dan/atau ECMO: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hari ke-1: 200 mg IV 30-120 menit</li> <li>- Hari ke-2 sampai hari ke-5: 100 mg IV</li> <li>- Apabila tidak ada perbaikan klinis, pengobatan dapat diperpanjang sampai lebih dari 5 hari dengan total durasi 10 hari.</li> </ul> </li> <li>b. Pasien menggunakan ventilator mekanik dan/atau ECMO: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hari ke-1: 200 mg IV 30-120 menit</li> <li>- Hari ke-2 sampai hari ke-10: 100 mg IV</li> </ul> </li> </ul> <p><b>EUA untuk pasien rawat inap anak BB 3,5-&lt;40 kg atau usia &lt;12 tahun dan BB <math>\geq 3,5</math> kg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pasien anak BB 3,5-&lt;40 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hari ke-1: 5 mg/kg IV selama 30-120 menit</li> <li>- Hari ke-2-10: 2,5 mg/kg IV selama 30-120 menit</li> <li>- Peneliti menyarankan penggunaan remdesivir dengan durasi 5 hari pada pasien tanpa ventilator atau ECMO. Jika belum menunjukkan perbaikan klinis, pengobatan dapat diperpanjang sampai 10 hari.</li> <li>- Untuk pasien yang menggunakan ventilator/ECMO, rekomendasi pengobatan selama 10 hari.</li> </ul> </li> <li>b. Pasien anak usia &lt;12 tahun dan BB <math>\geq 3,5</math> kg Dosis sama seperti pasien dewasa dan anak usia &gt;12 tahun dan BB &gt;40 kg.</li> </ul> <p>2. Untuk pasien yang membutuhkan atau tidak membutuhkan <i>high flow nasal cannula</i> (HFNC),</p>

Obat	Keterangan
	<p>ventilasi non-invasif, ventilasi mekanis invasif, atau ECMO, Panel merekomendasikan penggunaan remdesivir 200 mg IV hari ke-1 dilanjutkan 100 mg IV per hari pada hari ke-2 hingga hari ke-5 atau sampai keluar dari rumah sakit, mana yang lebih dulu <b>ATAU</b> remdesivir dengan dosis tersebut ditambah deksametason 6 mg IV atau oral hingga 10 hari atau sampai keluar dari rumah sakit.</p>
Deksametason <sup>57</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Dosis</b> 6 mg sekali sehari selama 10 hari atau hingga diijinkan pulang</li> <li>2. Rekomendasi pemberian deksametason berdasarkan hasil uji klinik RECOVERY</li> <li>3. Pemberian deksametason untuk pasien dirawat di rumah sakit dengan ventilasi mekanik atau pasien yang membutuhkan oksigen tambahan namun tidak ventilasi mekanik. Tidak direkomendasikan untuk pasien COVID-19 yang tidak dirawat inap di rumah sakit atau dirawat inap tapi tidak membutuhkan oksigen tambahan.</li> <li>4. Untuk pasien yang membutuhkan atau tidak membutuhkan <i>high flow nasal cannula</i> (HFNC), ventilasi non-invasif, ventilasi mekanis invasif, atau ECMO, Panel merekomendasikan penggunaan remdesivir 200 mg IV hari ke-1 dilanjutkan 100 mg IV per hari pada hari ke-2 hingga hari ke-5 atau sampai keluar dari rumah sakit, mana yang lebih dulu <b>ATAU</b> remdesivir dengan dosis tersebut ditambah deksametason 6 mg IV atau oral hingga 10 hari atau sampai keluar dari rumah sakit.</li> </ol>
Hidroksiklorokuin	Tidak direkomendasikan, kecuali dipergunakan untuk uji klinik. EUA dicabut 15 Juni 2020.
Klorokuin	Tidak direkomendasikan, kecuali dipergunakan untuk uji klinik. EUA dicabut 15 Juni 2020.
Lopinavir/ritonavir <sup>4</sup> <sup>2</sup>	<p><i>Updated</i> 17 Juli 2020</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>The COVID-19 Treatment Guidelines Panel</i> tidak merekomendasikan penggunaan lopinavir/</li> </ol>

Obat	Keterangan
	<p>ritonavir atau obat golongan HIV <i>protease inhibitor</i> lainnya, kecuali untuk uji klinik.</p> <p>2. Profil farmakodinamik lopinavir/ritonavir menimbulkan keraguan apakah mungkin tercapai konsentrasi obat yang dapat menghambat protease SARS-CoV-2. Selain itu, lopinavir/ritonavir tidak menunjukkan efikasi dalam uji klinik RCT pada pasien COVID-19. Efek samping lopinavir/ritonavir meliputi mual, muntah, diare (umum), perpanjangan QTc dan hepatotoksik.</p>
Tosilizumab/ siklesonid <sup>53</sup>	<p><i>Updated 27 Agustus 2020</i></p> <p>The COVID-19 <i>Treatment Guidelines Panel</i> tidak merekomendasikan menggunakan imunomodulator untuk pengobatan COVID-19, kecuali untuk uji klinik sebagai berikut:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anti-IL-6 reseptor monoklonal antibodi (sarilumab, tosilizumab) atau anti-IL-6 monoklonal antibodi (siluksimab)</li> <li>2. Interferon (alfa atau beta) untuk pengobatan pasien covid-19 yang berat atau parah</li> <li>3. <i>Brutone's tyrosine kinase inhibitor</i> (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) dan <i>Janus kinase inhibitor</i> (barisitinib, ruksolitinib, tofasitinib)</li> </ol>
Plasma Konvalesen <sup>54</sup>	<p>Saat ini, tidak ada cukup data dari uji klinik acak berpembanding yang baik, dalam evaluasi manfaat dan keamanan plasma konvalesen untuk pengobatan COVID-19.</p> <p>Namun, lebih dari 70.000 pasien di Amerika Serikat telah menerima terapi plasma konvalesen COVID-19 melalui <i>Mayo Clinic's Expanded Access Program</i> (EAP), yang dirancang terutama untuk menyediakan akses layanan luas terapi plasma konvalesen yang diteliti dan dengan demikian tidak termasuk kelompok kontrol yang tidak diobati. FDA dan <i>Mayo Clinic</i> secara retrospektif, tidak langsung mengevaluasi efikasi dengan menggunakan data <i>Mayo Clinic</i> EAP, dengan hipotesis bahwa pasien yang menerima unit plasma dengan titer antibodi penetralisir SARS-CoV-2 yang lebih tinggi akan</p>

Obat	Keterangan
	<p>memiliki klinis yang lebih baik dibandingkan mereka yang menerima unit plasma dengan titer antibodi yang lebih rendah. Hasil analisis menunjukkan bahwa terapi plasma dengan titer antibodi tinggi mungkin lebih bermanfaat dibandingkan plasma titer rendah pada pasien COVID-19 yang tidak diintubasi, terutama jika diberikan dalam 72 jam setelah diagnosis COVID-19.</p> <p>FDA menyatakan bahwa data penelitian ini serta data tambahan dari studi acak berskala kecil dan studi tidak acak, kelompok observasi, dan hewan coba memenuhi kriteria untuk EUA. Meskipun memenuhi kriteria "mungkin efektif" untuk penerbitan EUA, analisis EAP tidak cukup untuk menetapkan manfaat atau keamanan terapi plasma konvalesen karena kurangnya kelompok kontrol yang diacak, tidak diobati dan potensi perancu. Belum ada pengujian yang secara umum disetujui untuk mengukur antibodi netralisasi. Selain itu, titer antibodi plasma dari pasien yang telah pulih dari COVID-19 sangat bervariasi. Selanjutnya, pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 mungkin sudah memiliki titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2 yang sebanding dengan donor plasma konvalesen, sehingga membatasi manfaat terapi plasma konvalesen pada populasi pasien ini.</p>
<p>Imunoglobulin: Spesifik SARS-CoV-2 (di-update terakhir 17 Juli 2020)<sup>55</sup></p>	<p>Saat ini, tidak ada data klinis tentang penggunaan imunoglobulin spesifik SARS-CoV-2. Pengujian imunoglobulin SARS-CoV-2 masih dikembangkan dan belum ada rekrutmen subjek.</p> <p>Imunoglobulin SARS-CoV-2 dapat diperoleh dari antibodi terkonsentrasi yang berasal dari plasma yang dikumpulkan dari individu yang telah sembuh dari COVID-19, yang berpotensi menekan virus dan mengubah respon peradangan.</p> <p>Penggunaan imunoglobulin untuk infeksi virus (misalnya, imunoglobulin sitomegalovirus (CMV) dan imunoglobulin varicella zoster) telah terbukti aman dan efektif. Namun, saat ini belum ada data klinis tentang penggunaan produk tersebut untuk COVID-19. Penggunaan imunoglobulin memiliki potensi</p>

Obat	Keterangan
	<p>risiko berupa reaksi transfusi. Secara teori, terdapat risiko antibody-dependent enhancement (ADE).</p> <p>Tidak ada data klinis tentang penggunaan imunoglobulin SARS-CoV-2 untuk pengobatan COVID-19. Demikian pula, tidak ada data klinis tentang penggunaan imunoglobulin atau hiperimunoglobulin spesifik produk pada pasien dengan SARS atau Middle East Respiratory Syndrom (MERS).</p>
<p>Imunoglobulin: Tidak Spesifik SARS-CoV-2 (di-update terakhir 17 Juli 2020)<sup>56</sup></p>	<p><i>The COVID-19 Treatment Guidelines Panel</i> tidak merekomendasikan penggunaan IVIG non-spesifik SARS-CoV-2 untuk pengobatan COVID-19, kecuali dalam uji klinis. Namun, obat tersebut masih dapat diberikan untuk indikasi komplikasi yang muncul selama menderita COVID-19.</p> <p>Data Klinis untuk COVID-19:</p> <p>Studi kohort retrospektif non-acak <i>Intravenous Immunoglobulin</i> (IVIG) dilakukan di Tiongkok antara Desember 2019 hingga Maret 2020. Hasil studi menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna terhadap mortalitas setelah 28 hari atau 60 hari pada 174 pasien yang menerima IVIG dan 151 pasien yang tidak menerima IVIG.</p> <p>Pada kelompok IVIG, lebih banyak pasien dengan derajat berat pada awal penelitian (71 pasien [41%] dengan derajat kritis pada kelompok IVIG vs 32 pasien [21%] pada kelompok non-IVIG). Median lama waktu rawat inap pada kelompok IVIG (24 hari) lebih panjang dibandingkan pada kelompok non-IVIG (16 hari), dan median durasi penyakit pada kelompok IVIG juga lebih lama dibandingkan kelompok non-IVIG (31 hari vs 23 hari).</p> <p>Analisis pada pasien kritis menunjukkan penurunan mortalitas pada pengamatan 28 hari, namun tidak ada perbedaan untuk pengamatan 60 hari.</p> <p>Hasil studi ini sulit diinterpretasikan karena keterbatasan desain penelitian, terutama karena desain studi tidak acak. Selain itu, pasien pada kelompok IVIG lebih tua dan memiliki risiko</p>

Obat	Keterangan
	<p>gangguan jantung dibandingkan kelompok non-IVG. Kelompok IVIG juga memiliki proporsi pasien dengan derajat berat yang lebih tinggi pada awal studi. Pasien di kedua kelompok juga menerima terapi lainnya secara bersamaan untuk pengobatan COVID-19.</p>
<p>Sel punca mesenkimal (<i>Last updated</i> 9 Oktober 2020)<sup>58</sup></p>	<p>Sel punca mesenkimal (<i>Mesenchymal Stem Cells/ MSCs</i>) merupakan <i>investigational product</i> yang telah dilakukan studi secara ekstensif untuk berbagai aplikasi klinik dalam pengobatan penyakit regeneratif dan untuk sifat imunomodulatorinya. Menurut hipotesis, MSCs dapat mereduksi cedera akut paru dan menghambat respons inflamasi yang dimediasi oleh sel imun dan diinduksi oleh SARS-CoV-2.</p> <p>Hingga saat ini, belum ada MSCs yang direkomendasikan oleh US-FDA untuk pengobatan COVID-19 kecuali dalam kerangka uji klinik.</p> <p>Data terkait peran MSCs untuk pengobatan COVID-19 juga masih belum memadai, pada umumnya data klinik masih bersifat laporan kasus dan <i>open label studies</i> skala kecil.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studi pilot transplantasi intravena MSCs di Tiongkok pada 10 pasien terkonfirmasi COVID-19. Pada studi tersebut, 7 (tujuh) pasien (1 kritis, 4 parah, dan 2 sedang) menerima MSCs sedangkan 3 (tiga) lainnya merupakan pasien dengan kondisi parah menerima plasebo. Ketujuh pasien yang menerima MSCs sembuh, sementara 3 pasien yang menerima placebo 1 diantaranya meninggal, 1 lainnya mengalami ARDS, sementara yang lainnya masih dalam kondisi parah.</li> <li>2. Uji klinik skala kecil dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh infus MSC darah tali pusat pada pasien COVID-19 gejala parah yang tidak merespon standar terapi setelah 7 - 10 hari pengobatan. Standar terapi meliputi oksigen suplemental, umifenovir/oseltamivir, antibiotik sesuai indikasi, dan glukokortikoid. Studi ini awalnya dirancang sebagai RCT, namun</li> </ol>

Obat	Keterangan
	<p>dikarenakan oleh kekurangan ketersediaan MSCs, penelitian ini tidak memungkinkan untuk dirandomisasi. Dari 41 pasien yang memenuhi kriteria untuk berpartisipasi dalam studi, 12 menerima infus MSC, sedangkan 29 lainnya mendapat terapi standar saja. Pengelompokan diseimbangkan dengan karakteristik demografi, hasil pengujian laboratorium, dan keparahan penyakit. Dua belas pasien yang menerima infus MSCs tersebut sembuh tanpa memerlukan ventilasi mekanik dan dapat dipulangkan, sedangkan 4 pasien yang hanya menerima terapi standar penyakitnya berprogresi menjadi kritis dan memerlukan ventilasi mekanik dan tiga di antaranya meninggal. Hasil studi ini secara statistik tidak signifikan dan interpretasi studi terbatas karena tidak adanya randomisasi dan ukuran sampel yang kecil.</p>
Oseltamivir <sup>36</sup>	<p><i>Updated 2 November 2020</i></p> <p>Pasien rawat inap yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2, influenza, atau keduanya (ko-infeksi), perlu mendapatkan pengobatan dengan oseltamivir secepatnya tanpa menunggu hasil positif infeksi influenza. Jika terkonfirmasi positif COVID-19 dan tidak terdiagnosis terinfeksi influenza (dari spesimen saluran pernapasan bagian atas), oseltamivir dihentikan pada pasien yang tidak diintubasi. Pada pasien yang diintubasi, oseltamivir dilanjutkan sampai diperoleh hasil negatif influenza menggunakan spesimen saluran pernapasan bagian bawah.</p>

## 5. Jepang

### a. *Concept of Antiviral Drug Treatment for COVID-19, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), 6th edition (13 Agustus 2020)*

MHLW secara berkala menerbitkan *Concept of antiviral drug treatment for COVID-19*, yang ditujukan untuk memberikan temuan penting dan

terkini terkait pengobatan COVID-19. Berdasarkan *guideline* tersebut, terdapat beberapa jenis obat yang dipertimbangkan sebagai terapi atau pengobatan COVID-19 di Jepang<sup>59</sup>:

Tabel 7. Jenis Obat yang Direkomendasikan oleh MHLW untuk Pengobatan COVID-19

Obat	Dosis	Keterangan
Favipiravir	Hari ke-1: 1800 mg 2x sehari Hari ke-2 sampai hari ke-14: 800 mg 2x sehari	
Remdesivir	<b>Hari ke-1:</b> Dewasa dan anak $\geq 40$ kg: 200 mg IV 1x sehari Anak (berat badan 3,5–39 kg): 5 mg/kg berat badan sekali sehari  <b>Hari ke-2 sampai 10:</b> Dewasa dan anak $\geq 40$ kg: 100 mg IV sekali sehari Anak (BB: 3,5–39 kg): 5 mg/kg berat badan BB IV sekali sehari	Pada tanggal 7 Mei 2020, MHLW memberikan persetujuan khusus untuk keadaan darurat ( <i>Special Approval for Emergency</i> ) <b>Remdesivir (Veklury®)</b> untuk pengobatan COVID-19 <sup>20</sup>
Deksametason	6 mg deksametason sekali sehari selama 10 hari (oral, tube, intravena)	
Siklesonid	400 $\mu$ g 3 kali sehari selama 14 hari	
Tosilizumab	8 mg/kg (hingga 800 mg) diberikan dalam dua dosis terbagi atau 162 mg jika tidak ada formulasi intravena tersedia. Pemberian subkutan (324 mg/hari) diberikan dua kali pada waktu yang sama.	
Nafamostat	Dosis yang tepat untuk infeksi virus <i>corona</i> baru tidak diketahui.	Untuk koagulasi intravaskuler diseminata, dosis harian

Obat	Dosis	Keterangan
		dilarutkan dalam 1 liter larutan injeksi glukosa 5%, dan 0,06-0,20 mg/kg nafamostat mesilat terus menerus diinfuskan secara intravena selama 24 jam.

Dalam *guideline* tersebut, MHLW menyatakan bahwa interferon dan kamostat merupakan pilihan antivirus lain yang dapat digunakan dalam penanganan COVID-19, namun informasi terkait obat tersebut masih menunggu bukti efektivitas masing-masing obat dan efek kombinasinya.

**b. COVID-19 Japan Society for Blood Transfusion and Cell Therapy** (24 Juni 2020)

*COVID-19 Japan Society for Blood Transfusion and Cell Therapy* mempublikasikan *Opinion of Subcommittee on Guidelines for Using Fresh Frozen Plasma*<sup>60</sup> sebagai berikut:

Tabel 8. Rekomendasi Penggunaan Plasma Konvalesen di Jepang

Obat	Keterangan
Plasma Konvalesen	Efikasi klinik plasma konvalesen COVID-19 masih belum diketahui dan saat ini masih diestimasi. Jika terapi diberikan, maka harus berada dalam kerangka uji klinik.

**6. Singapura**

***Interim Treatment Guidelines for COVID-19*** (versi 4.0, 31 Agustus 2020)

*National Centre for Infectious Diseases* (NCID) Singapura menyusun pedoman terkait pengobatan dan perawatan pada pasien COVID-19, yaitu *Interim*

*Treatment Guidelines for COVID-19*<sup>61</sup>. Pedoman tersebut berisikan tentang rekomendasi manajemen terapi pasien COVID-19 di Singapura berdasarkan bukti studi terbaru, baik berupa uji klinik, studi kohort dan pedoman yang diterbitkan organisasi profesional. Jenis obat berdasarkan pedoman tersebut untuk terapi COVID-19 dapat dilihat dalam Tabel 9 sebagai berikut:

Tabel 9. Jenis Obat yang Direkomendasikan oleh NCID untuk Pengobatan COVID-19

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
Deksametason	6 mg per hari selama 10 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Untuk pengobatan pada pasien dengan gejala berat dan mendapatkan oksigen tambahan atau <i>mechanical ventilation</i>.</li> <li>2. Jika deksametason tidak tersedia, dapat dipertimbangkan penggunaan kortikosteroid lain dengan dosis harian yang ekuivalen. Misal hidrokortison 160 mg, metiprednisolon 42 mg, dan prednisolon 40 mg</li> </ol>
Remdesivir	200 mg IV <i>loading dose</i> dilanjutkan dengan 100 mg IV perhari selama 5 hingga 10 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Untuk pengobatan pada pasien yang membutuhkan oksigen tambahan, memiliki saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) &lt;94%, membutuhkan <i>mechanical ventilation</i> atau ECMO, atau dengan gejala berat.</li> <li>2. Pemberian remdesivir lebih awal dipercaya dapat memberikan efikasi yang lebih baik</li> </ol>

Obat	Dosis	Keterangan
		3. Singapura menerbitkan <i>Conditional Approval of Remdesivir for Treatment of COVID-19 Infection</i> pada tanggal 10 Juni 2020 <sup>24</sup>
Plasma konvalesen	Dewasa: 500 ml dosis tunggal selama 1-2 jam Anak-anak: 4-5 ml/kg dosis tunggal selama 1-2 jam	Indikasi plasma konvalesen, yaitu pasien dengan: 1. <b>Gejala berat:</b> a. <i>Dyspnea</i> b. RR>30/min c. SaO <sub>2</sub> <93% d. P/F ratio <300 e. <i>Lung infiltrates</i> >50% of <i>lung fields</i> dalam 24-48 jam 2. <b>Kriteria lain</b> a. dirawat di <i>Intensive Care Unit</i> (ICU) b. membutuhkan <i>mechanical invasive</i> atau <i>non-invasive ventilation</i> c. membutuhkan pengobatan vasoaktif IV untuk menjaga tekanan darah arteri > 65 mmHg d. memiliki penyakit penyerta miokarditis/ miokardial
Interferon $\beta$	250 mcg (8,0 million IU), dalam 1 ml larutan. Diberikan secara injeksi subkutan setiap hari selama 7-14 hari (3-7 dosis). Jika pasien menunjukkan perbaikan yang	Interferon $\beta$ dipertimbangkan untuk pasien dengan <i>severe pulmonary disease</i> dan berada dalam fase awal COVID-19 ( $\leq 7$ hari sejak awal penyakit) yang tidak termasuk kandidat remdesivir atau plasma konvalesen

Obat	Dosis	Keterangan
	signifikan dalam 1 minggu, durasi terapi dapat dipertimbangkan untuk diperpendek.	
Imunomodulator nonkortikosteroid lain (misal inhibitor JAK, IL-1, IL-6 dll) <sup>62,63</sup>	N/A	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hanya direkomendasikan untuk digunakan dalam kerangka uji klinik hingga data klinik yang memadai tersedia.</li> <li>2. Bukti ilmiah terkait efikasi dan keamanan Baricitinib dan IL-6 inhibitor untuk mengobati infeksi COVID_19 masih terbatas. Beberapa uji klinik yang sedang berlangsung terkait penggunaan obat tersebut untuk COVID-19 akan diperoleh hasilnya beberapa bulan ke depan. Temuan dari studi tersebut akan menentukan apakah obat tersebut dapat digunakan secara luas dalam terapi COVID-19</li> </ol>
Antikoagulan <sup>64</sup>	N/A	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peran tromboprofilaksis dengan antikoagulan dalam menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 kondisi parah dan kritis masih memerlukan evaluasi lebih lanjut</li> <li>2. Manfaat dan risiko klinik harus dipertimbangkan jika antikoagulan profilaktis digunakan, terutama terkait risiko perdarahan.</li> <li>3. Pilihan antikoagulan</li> </ol>

Obat	Dosis	Keterangan
		biasanya <i>Low molecular weight Heparin</i> atau <i>Un-Fractionated Heparin</i> .

## 7. Australia

***Australian guideline for the clinical care of people with COVID-19, National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce*** (versi 28, 1 tanggal 12 November 2020)

Satuan Tugas COVID-19 di Australia menerbitkan pedoman<sup>65</sup> perawatan klinik pasien COVID-19 yang berisi rekomendasi jenis obat yang digunakan oleh Australia untuk terapi atau pengobatan COVID-19 dan obat yang tidak direkomendasikan penggunaannya dalam pengobatan COVID-19. Pedoman tersebut senantiasa diperbarui secara berkala. Menurut pedoman tersebut, obat yang direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19 di Australia dapat dilihat dalam Tabel 10.

Tabel 10. Jenis Obat yang Direkomendasikan untuk Pengobatan COVID-19 di Australia

Obat	Dosis	Keterangan
Kortikosteroid	1. Untuk dewasa ( <i>recommended</i> ): 6 mg intravena atau PO, sekali sehari hingga 10 hari (atau alternatif regimen yang dapat diterima), pada pasien COVID-19 dewasa yang menerima terapi oksigen (termasuk <i>mechanical ventilation</i> ). Regimen penggunaan	1. <i>Clinical Question/PICO</i> Kortikosteroid terbukti menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan kritis atau <i>severe</i> , namun dapat meningkatkan angka kematian pada pasien COVID-19 dengan gejala derajat sedang

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>kortikosteroid yang disarankan adalah 6 mg deksametason (oral atau intravena) setiap hari hingga 10 hari. Jika deksametason tidak tersedia, maka alternatif regimen yang dapat diterima meliputi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hidrokortison: intravena (50 mg) setiap 6 jam hingga 10 hari</li> <li>- prednisolon: oral (50 mg) setiap hari hingga 10 hari.</li> </ul> <p>2. Ibu hamil dan menyusui (<i>recommended</i>): untuk yang menerima terapi oksigen (termasuk <i>mechanical ventilation</i>): idem pasien dewasa</p> <p>3. Untuk anak atau remaja (<i>conditional recommendation</i>): Perlu dipertimbangkan penggunaan deksametason melalui oral atau intravena sekali sehari hingga 10 hari (atau alternatif regimen yang dapat diterima) pada pasien COVID-19 anak dan dewasa dengan tingkat keparahan akut, yang menerima terapi oksigen (termasuk <i>mechanical ventilation</i>)</p>	<p>(<i>moderate</i>)</p> <p>2. <i>Rekomendasi Bersyarat (Conditional Recommendation Against)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin (atau kortikosteroid lain) untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa, ibu hamil atau ibu menyusui, anak-anak atau remaja, yang tidak memerlukan oksigen tambahan.</li> <li>b. Deksametason dan kortikosteroid lain tetap dapat dipertimbangkan untuk indikasi lain berbasis bukti (<i>evidence-based</i>) untuk mengobati pasien COVID-19.</li> <li>c. Kortikosteroid antenatal tetap harus digunakan untuk pematangan paru janin pada ibu hamil yang berisiko melahirkan prematur yang juga terinfeksi COVID-19. Deksametason dan</li> </ul>

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>Pada protokol uji klinik RECOVERY tercantum dosis untuk anak: 0,15 mg/kg/hari hingga maksimum 6 mg/hari, namun tidak jelas keterlibatan anak pada uji klinik tersebut. Jika deksametason tidak tersedia, alternatif yang dapat diterima adalah hidrokortison: 1 mg/kg/dosis melalui intravena atau intramuskular, diberikan setiap 6 jam selama hingga 10 hari (hingga dosis maksimum 50 mg tiap 6 jam).</p>	<p>kortikosteroid lain harus tetap digunakan untuk indikasi berbasis bukti lainnya pada wanita hamil dan menyusui, anak-anak yang terinfeksi COVID-19.</p>
Remdesivir	<p>1. Untuk Dewasa (<i>conditional recommendation</i>): Remdesivir digunakan pada pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap di rumah sakit yang membutuhkan oksigen tambahan, namun bukan ventilator. Masih belum bisa dipastikan bahwa pemberian remdesivir dapat meningkatkan atau mengurangi angka kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat</p>	<p>1. <i>Clinical Question/</i> PICO Hasil studi menunjukkan remdesivir mengurangi angka kematian pasien dewasa yang dirawat inap di rumah sakit dan membutuhkan oksigen tambahan, namun bukan ventilator. Remdesivir meningkatkan angka kematian pasien dewasa yang dirawat inap di rumah sakit dan membutuhkan ventilator. Selain itu,</p>

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>inap di rumah sakit dan tidak membutuhkan oksigen tambahan. Pemberian untuk pasien dengan kondisi seperti ini dianjurkan pada uji klinik.</p> <p>2. Rekomendasi dosis harian:</p> <p>a. awal 200 mg, b. pemeliharaan 100 mg, c. diberikan melalui infus intravena, durasi pemberian obat masih belum jelas namun berdasarkan data (<i>evidence</i>) saat ini, tidak menunjukkan manfaat yang jelas dari pemberian obat selama 10 hari dibanding 5 hari.</p> <p>3. Untuk ibu hamil dan menyusui (<i>conditional recommendation against</i>): Selain untuk kepentingan uji klinik, Remdesivir tidak dipertimbangkan untuk digunakan secara rutin pada ibu hamil yang terinfeksi COVID-19. Karena ibu hamil dan menyusui sering</p>	<p>remdesivir memiliki efek yang kecil, bahkan tidak sama sekali terhadap angka kematian pasien dewasa yang tidak membutuhkan oksigen tambahan.</p> <p>2. Masih belum dapat dipastikan bahwa pemberian remdesivir selama 5 hari lebih efektif dan lebih aman daripada 10 hari.</p> <p>3. Masih belum dapat dipastikan bahwa pemberian remdesivir pada pasien COVID-19 lebih efektif dan lebih aman daripada terapi standar pada pengobatan pasien COVID-19</p> <p>4. Tanggal 31 Juli 2020, pemerintah Australia menerbitkan kriteria spesifik yang diperlukan untuk penggunaan remdesivir pada uji klinik yaitu: usia <math>\geq 18</math> tahun (atau 12-17 tahun dengan berat badan <math>\geq 40</math> kg), saturasi oksigen (<math>SpO_2 \leq 92\%</math> pada kondisi ruang dan menggunakan <i>supplemental oxygen</i>, dan nilai alanin aminotransferase (ALT) <math>&lt; 5 \times</math> upper limit of normal (ULN) dan/atau ALT <math>&lt; 3 \times</math> ULN dan bilirubin <math>&lt; 2</math></p>

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>dikecualikan dari uji klinis, penggunaan remdesivir pada populasi ini berada di luar pengaturan uji klinis. Ibu hamil dan menyusui yang menerima remdesivir tetap harus terdaftar pada <i>national COVID-19 registries</i>.</p> <p>Saat ini, tidak ada bukti langsung efek remdesivir pada wanita hamil dan menyusui</p> <p>4. Untuk anak atau remaja (<i>conditional recommendation against</i>): Selain untuk kepentingan uji klinis, remdesivir tidak dipertimbangkan untuk digunakan secara rutin pada anak atau remaja yang terinfeksi COVID-19.</p>	<p>ULN.</p> <p>5. Pasien tidak dapat diberikan remdesivir jika menunjukkan kegagalan multi organ, gagal ginjal atau yang menggunakan alat bantu pernapasan (<i>mechanical ventilation</i>) selama lebih dari 48 jam atau menggunakan ECMO pada saat akan diberikan obat.</p> <p>6. Untuk populasi lansia dan yang membutuhkan terapi paliatif, tidak terdapat perbedaan rekomendasi, kecuali jika ada kontraindikasi.</p> <p>7. Studi <i>in-vitro</i> menunjukkan bahwa terdapat antagonisme sehingga tidak dianjurkan penggunaan remdesivir secara bersamaan dengan klorokuin atau hidroksiklorokuin.</p> <p>8. Penggunaan remdesivir pada anak dalam keadaan tertentu harus dikonsultasikan dengan asosiasi medis terkait COVID-19.</p>

Satuan Tugas COVID-19 membuat definisi operasional terkait rekomendasi sebagai berikut:

- a. *Recommended*: Rekomendasi kuat diberikan ketika bukti ilmiah yang kuat menunjukkan manfaat keseluruhan yang lebih besar dibandingkan

ketidakmanfaatannya. Hal tersebut berarti, seluruh, atau hampir seluruh pasien dapat memperoleh rekomendasi intervensi tersebut.

- b. *Recommendation againts*: Rekomendasi kuat diberikan ketika bukti ilmiah yang kuat menunjukkan ketidakbermanfaatan keseluruhan yang lebih besar dibandingkan kemanfaatannya. Rekomendasi ini juga digunakan ketika bukti ilmiah menunjukkan bahwa intervensi tidak aman.
- c. *Conditional recommendation*: Rekomendasi ini diberikan jika berdasarkan pertimbangan manfaat dari intervensi lebih besar dari ketidakbermanfaatannya atau bukti ilmiah yang tersedia tidak dapat mengesampingkan manfaat yang signifikan dari intervensi tersebut sedangkan penilaian yang menunjukkan bahwa efek samping sedikit atau tidak ada tidak tersedia. Rekomendasi ini juga digunakan ketika preferensi pasien beragam.
- d. *Conditional recommendation against*: rekomendasi ini diberikan ketika dinyatakan bahwa ketidakbermanfaatan dari intervensi lebih besar dari manfaatnya, namun hal tersebut tidak didukung dengan bukti yang kuat. Rekomendasi ini juga digunakan jika terdapat bukti ilmiah baik manfaat dan risiko yang kuat, namun keseimbangan antar keduanya sulit untuk ditentukan. Selain itu, rekomendasi ini juga digunakan ketika preferensi pasien beragam.

## 8. Kanada

### ***Drug Authorizations for COVID-19: List of authorized drugs and expanded indications, Health Canada*** (17 September 2020)

Pada tanggal 27 Juli 2020, *Health Canada* memberikan *conditional approval* penggunaan remdesivir untuk pasien dewasa dan remaja yang terinfeksi COVID-19 dengan kondisi berat, dengan pneumonia, dan membutuhkan tambahan oksigen untuk bernafas<sup>66</sup>. Informasi selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 11 sebagai berikut:

Tabel 11. Jenis Obat yang Direkomendasikan untuk Pengobatan COVID-19 di Kanada

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
Remdesivir	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dosis yang direkomendasikan untuk dewasa dan remaja (usia <math>\geq 12</math> tahun dengan berat badan minimal 40 kg)<sup>67</sup>:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hari ke-1: 200 mg <i>single loading dose</i> melalui infus intravena</li> <li>b. Hari ke-2 dan seterusnya: 100 mg diberikan sekali sehari melalui infus intravena.</li> </ol>               Durasi total pemberian obat minimal 5 hari dan tidak lebih dari 10 hari.             </li> <li>2. Geriatri/lansia (usia &gt;65 tahun) Tidak diperlukan penyesuaian dosis</li> <li>3. Pada pasien dengan kegagalan fungsi ginjal</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remdesivir diindikasikan untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa dan remaja usia <math>\geq 12</math> tahun dengan berat badan minimal 40 kg dengan pneumonia yang memerlukan oksigen tambahan.<sup>67</sup></li> <li>2. Pediatri (usia &lt;12 tahun atau berat badan &lt;40 kg) Belum ada persetujuan dari <i>Health Canada</i> belum untuk penggunaan obat ini pada populasi tersebut.<sup>67</sup></li> <li>3. Geriatri Geriatri (usia &gt;65 tahun): berdasarkan</li> </ol>

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>(<i>renal Impairment</i>)</p> <p>Belum ada evaluasi farmakokinetik pada pasien dengan gagal fungsi ginjal. Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan eGFR &lt;30 mL/min.</p> <p>4. Pada pasien dengan kegagalan fungsi hati (<i>Hepatic Impairment</i>)</p> <p>Belum ada evaluasi farmakokinetik pada pasien dengan gagal fungsi hati. Tidak ada rekomendasi dosis untuk pasien dengan gagal fungsi hati. Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan nilai ALT <math>\geq</math>5 kali ULN.</p>	<p>data klinis yang dilaporkan, tidak teridentifikasi perbedaan respon antara pasien lansia dan pasien yang lebih muda.<sup>67</sup></p>
<p>Glukokortikoid<sup>68</sup></p>	<p>Deksametason 6 mg, melalui intravena selama 10 hari (atau hingga pasien selesai rawat inap, jika kurang dari 10 hari) atau dosis glukokortikoid yang ekuivalen.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Untuk pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit dan memerlukan oksigen tambahan atau <i>mechanical ventilation</i></li> <li>2. Tidak ada data penggunaan deksametason pada anak dengan tingkat keparahan berat yang memerlukan oksigenasi atau ventilasi mekanik.</li> <li>3. Penggunaan deksametason pada anak memerlukan pertimbangan klinisi.</li> </ol>

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
Tosilizumab		Saat ini penggunaan tosilizumab untuk pengobatan COVID-19 disetujui hanya untuk uji klinik <sup>68</sup>
Plasma Konvalesen		Saat ini penggunaan plasma konvalesen untuk pengobatan COVID-19 disetujui hanya untuk uji klinik <sup>68</sup>
IVIG <sup>69</sup>		IVIG belum terbukti efektif untuk pengobatan COVID-19. <i>Recovered plasma</i> yang digunakan untuk memproduksi IVIG saat ini belum memiliki aktivitas anti-COVID-19. Ada kemungkinan bahwa IVIG mungkin memiliki beberapa sifat imunomodulator untuk pasien dengan COVID-19 dan IVIG dapat mengubah ekspresi sitokin. Penggunaan IVIG pada SARS dikaitkan dengan tingkat tromboemboli vena yang tinggi dan oleh karena itu IVIG dapat berbahaya pada pasien COVID-19. Saat ini, IVIG tidak tersedia untuk pasien dengan COVID-19.

*Health Canada* mengeluarkan peringatan bahwa hidroksiklorokuin tidak disetujui penggunaannya untuk mencegah dan mengobati COVID-19. Obat tersebut tidak boleh digunakan di luar kerangka uji klinik atau tanpa pengawasan tenaga kesehatan.<sup>70</sup>

## 9. Inggris

Saat ini tidak ada pengobatan khusus untuk COVID-19 di Inggris<sup>71</sup>. Namun untuk menangani COVID-19, pemerintah Inggris merekomendasikan penggunaan obat untuk pasien COVID-19 yang terangkum sebagaimana tercantum pada Tabel 12 sebagai berikut:

Tabel 12. Jenis Obat yang Disetujui oleh Pemerintah Inggris untuk Pengobatan COVID-19

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
Remdesivir	1. Pada pasien usia $\geq 12$ tahun dengan berat badan minimal 40 kg: a. Hari ke-1: 200	1. Remdesivir diindikasikan untuk pengobatan COVID-19 pada orang dewasa dan remaja (usia $\geq 12$ tahun)

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>mg <i>single loading dose</i> melalui infus intravena.<sup>72</sup></p> <p>b. Hari ke-2 dan seterusnya: 100 mg diberikan sekali sehari melalui infus intravena.</p> <p>2. Durasi total pemberian obat minimal 5 hari dan tidak lebih dari 10 hari</p> <p>3. Populasi khusus</p> <p>a. Lansia Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien (usia &gt;65 tahun)</p> <p>b. Pada pasien dengan kegagalan fungsi ginjal Belum ada evaluasi farmakokinetik remdesivir pada pasien dengan gagal fungsi ginjal. Pasien dengan nilai eGFR <math>\geq 30</math> mL/min telah menggunakan remdesivir untuk pengobatan</p>	<p>dengan berat badan minimal 40 kg dengan pneumonia yang memerlukan oksigen tambahan.<sup>72</sup></p> <p>2. Pasien dengan tingkat keparahan <i>severe</i> yaitu nilai SpO<sub>2</sub> <math>\leq 94\%</math> pada kondisi ruang atau menggunakan <i>supplemental oxygen</i>, atau memerlukan <i>non-invasive or invasive ventilation or ECMO</i>.<sup>72</sup></p> <p>3. MHRA telah menyampaikan opini ilmiah positif tentang penggunaan remdesivir produksi Gilead untuk pengobatan pasien yang diduga atau terinfeksi SARS-CoV-2 yang memenuhi kriteria. Opini ini termasuk <i>public assessment report</i> dan protokol perawatan bagi tenaga kesehatan, pasien dan sistem farmakovigilan. Pada <i>alert</i> juga tercantum informasi tentang persediaan obat, kriteria akses, pengumpulan data dan implementasi.</p> <p>4. Pada <i>update alert</i> yang dirilis tanggal 26 Mei, kriteria akses <i>early access to medicines scheme</i> (EAMS) untuk remdesivir telah diubah menyesuaikan data</p>

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>COVID-19 tanpa penyesuaian dosis.</p> <p>Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan eGFR &lt;30 mL/min.</p> <p>c. Pada pasien dengan kegagalan fungsi hati Belum ada evaluasi farmakokinetik remdesivir pada pasien dengan kegagalan fungsi hati. Belum dikatehui apakah penyesuaian dosis sesuai untuk pasien dengan kegagalan fungsi hati.</p> <p>d. Populasi anak Tidak ada data keamanan dan efikasi remdesivir pada anak usia kurang dari 12 tahun dan berat badan &lt;40 kg.</p>	<p>klinis dan perubahan pada persediaan obat.<sup>73</sup></p> <p>5. Berdasarkan hasil pengkajian, dalam menggunakan remdesivir sebagai pilihan pengobatan pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan ringan atau sedang, atau berat disarankan mempertimbangkan faktor-faktor sebagai berikut waktu mulai pengobatan pada permulaan gejala, (termasuk kebutuhan dukungan oksigen, ventilasi non-invasif, ventilasi invasif atau dukungan organ, sebagian besar pasien COVID-19 dalam penelitian ini mengalami derajat berat) dan status klinis dan usia pasien. Remdesivir hanya boleh diberikan dengan infus intravena.</p>
Deksametason <sup>74</sup>	Rekomendasi dosis dan durasi pemberian obat untuk dewasa sesuai pedoman WHO:	<p>1. Sesuai Pedoman WHO, sebagai berikut:</p> <p>a. Sangat</p>

Obat	Dosis	Keterangan
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2 mg tablet: dosis tiga tablet sekali sehari selama 7-10 hari,</li> <li>2. 2 mg/5 mL larutan oral: dosis 15 mL sekali sehari selama 7 -10 hari</li> <li>3. 3,3 mg/mL intravena 1 ml ampul: dosis 1,8 mL (5,94 mg) sekali sehari selama 7-10 hari</li> <li>4. Pengobatan harus dihentikan jika pasien sudah tidak dirawat inap dalam waktu 10 hari</li> <li>5. Pemberian IV sebaiknya hanya digunakan jika tablet atau larutan oral tidak sesuai, atau tidak tersedia.</li> <li>6. Saat meresepkan deksametason, perlu dipertimbangkan penghambat pompa proton untuk proteksi tukak lambung sesuai dengan kebijakan rumah sakit setempat.<sup>74</sup></li> </ol>	<p>direkomendasikan penggunaan terapi kortikosteroid sistemik (intravena atau oral) pada pasien dengan tingkat keparahan berat, kritis, dan;</p> <p>b. rekomendasi bersyarat untuk tidak menggunakan kortikosteroid pada pasien dengan tingkat keparahan COVID-19 non-berat</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Pedoman WHO tersebut berlaku untuk pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan menggunakan oksigenasi. Namun, pedoman ini juga berlaku untuk pasien COVID-19 memenuhi kriteria tingkat keparahan penyakit berat atau kritis tetapi tidak dirawat di rumah sakit.</li> <li>3. Definisi tingkat keparahan berat sesuai panduan WHO yaitu jika terdapat salah satu gejala sebagai berikut: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. saturasi oksigen &lt;90% di udara kamar,</li> <li>b. laju pernapasan &gt;30 napas per menit pada orang dewasa dan anak-anak &gt;5 tahun;</li> </ol> </li> </ol>
Hidrokortison <sup>74</sup>	Rekomendasi dosis dan durasi pemberian obat	

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>untuk dewasa sesuai pedoman WHO:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 50 mg 3x sehari melalui intravena selama 7-10 hari</li> <li>2. Durasi dosis rendah yang lebih lama dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan syok septik.<sup>74</sup></li> </ol>	<p>≥60 pada anak kurang dari 2 bulan; ≥50 pada anak usia 2-11 bulan; dan ≥40 pada anak usia 1-5 tahun.</p> <p>c. tanda-tanda gangguan pernapasan yang parah (misalnya penggunaan otot tambahan, ketidakmampuan untuk menyelesaikan kalimat lengkap; dan pada anak-anak, dinding dada yang sangat berat tertarik, mendengus, sianosis sentral, atau adanya tanda bahaya umum lainnya.</p> <p>4. Definisi derajat kritis sesuai panduan WHO sebagai ARDS, sepsis, syok sepsis, atau kondisi lain yang biasanya memerlukan terapi penunjang hidup, seperti ventilasi mekanis (invasif atau non-invasif) atau vasopressor terapi</p> <p>Definisi derajat keparahan non-berat sesuai panduan WHO yaitu tidak adanya tanda-tanda gejala COVID-19 yang parah atau kritis.<sup>74</sup></p>
Vitamin D	Saran Pemerintah Inggris tentang	1. <i>Advisory statement</i>

Obat	Dosis	Keterangan
	<p>penggunaan suplemen vitamin D setiap hari untuk menjaga kesehatan tulang dan otot selama pandemi COVID-19 yaitu berdasarkan kebutuhan vitamin D setiap orang yang setara dengan rata-rata setiap hari asupan 10 mikrogram (400 IU) sehingga disarankan untuk mengonsumsi suplemen harian yang mengandung 10 mikrogram vitamin D selama musim gugur dan musim dingin.</p>	<p>tentang kemungkinan penggunaan terapi bahwa tidak ada bukti yang mendukung penggunaan suplemen vitamin D secara khusus untuk mencegah atau mengobati COVID-19.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Disarankan orang yang kulitnya sedikit atau tidak ada paparan sinar matahari dan kelompok etnis minoritas dengan kulit gelap, dari latar belakang Afrika, Afro-Karibia, dan Asia Selatan, harus mempertimbangkan untuk mengonsumsi suplemen vitamin D sepanjang tahun.</li> <li>3. Saran ini juga berlaku untuk orang yang kulitnya jarang atau tidak terpapar sinar matahari karena berada di dalam ruangan terlindung atau mengisolasi diri.</li> <li>4. Setelah dilakukan pemeriksaan yang tepat dan pertimbangan klinis, orang dengan defisiensi vitamin D juga dapat diresepkan dosis terapi yang lebih tinggi.<sup>74</sup></li> </ol>

Saat ini sedang dilaksanakan uji klinik RECOVERY di Inggris terhadap kandidat obat yang

diharapkan dapat digunakan untuk pengobatan COVID-19, yaitu:

- a. deksametason dosis rendah (sekarang hanya merekrut subjek anak-anak)
- b. azitromisin (antibiotik yang umum digunakan)
- c. tosilizumab (pengobatan anti-inflamasi yang diberikan melalui suntikan)
- d. plasma konvalesen (dikumpulkan dari donor yang telah pulih dari COVID-19 dan mengandung antibodi terhadap virus SARS-CoV-2)
- e. REGN-CoV2 (kombinasi antibodi monoklonal yang ditujukan untuk melawan virus corona).<sup>75</sup>

## 10. India

***Clinical Management Protocol COVID-19*** (versi 5, tanggal 3 Juli 2020)

Dalam rangka penanganan pandemi COVID-19, Kementerian Kesehatan India telah menerbitkan protokol manajemen klinik<sup>76</sup> pada tanggal 3 Juli 2020, berikut adalah obat yang disetujui untuk digunakan pada pengobatan pasien COVID-19, sebagaimana tercantum pada Tabel 13 sebagai berikut:

Tabel 13. Jenis Obat yang Disetujui untuk Digunakan oleh Pemerintah India untuk Pengobatan COVID-19

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
Remdesivir ( <i>Investigational therapies</i> ) <sup>76</sup>	Hari ke-1: 200 mg IV Hari ke-2 sampai 4: 100 mg IV setiap hari selama 4 hari (total 5 hari)	1. Persetujuan melalui mekanisme EUA. 2. Dipertimbangkan untuk digunakan pada pasien dengan kondisi sedang (menggunakan oksigen) tanpa ada kontraindikasi sebagai berikut:

Obat	Dosis	Keterangan
		a. AST/ALT >5 kali <i>Upper limit of normal</i> (ULN) b. Gagal ginjal <i>severe</i> ( <i>Severe renal impairment</i> ) (misal, eGFR <30 mL/min/m <sup>2</sup> atau membutuhkan hemodialisis) c. Ibu hamil atau menyusui d. Anak (usia <12 tahun) <sup>76</sup>
Tosilizumab ( <i>Off Label</i> ) <sup>77</sup> ( <i>Investigational therapies</i> ) <sup>76</sup>	8 mg/kg (maksimum 800 mg sekaligus) diberikan perlahan dalam 100 mL NS selama 1 jam; dosis dapat diulangi sekali setelah 12 sampai 24 jam, jika diperlukan.	Dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit sedang dengan kebutuhan oksigen yang semakin meningkat dan pada pasien yang menggunakan <i>mechanical ventilator</i> yang tidak membaik meskipun telah menggunakan steroid. Data keamanan jangka panjang pada pasien COVID-19 sebagian besar masih belum diketahui. Pertimbangan khusus sebelum penggunaannya meliputi: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peningkatan penanda inflamasi (misalnya CRP, Ferritin, IL-6).</li> <li>2. Pasien harus dipantau secara hati-hati pasca pemberian tosilizumab untuk infeksi sekunder dan neutropenia.</li> <li>3. Obat ini dikontraindikasikan pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA), infeksi aktif (bakteri/jamur sistemik), tuberkulosis, hepatitis aktif, <i>Absolute Neutrophil Count</i> (ANC) &lt;2000/mm<sup>3</sup> dan trombosit &lt;100.000/mm<sup>3</sup>.<sup>76</sup></li> </ol>

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
Hidroksiklorok uin	400 mg BD pada hari pertama dilanjutkan 400 mg setiap hari selama 4 hari berikutnya (setelah penilaian EKG) <sup>76</sup>	Hidroksiklorokuin disetujui untuk digunakan pada kasus ringan dan sedang, dan sebagai profilaksis. <sup>77</sup>
Kortikosteroid	<p>Disarankan dosis metilprednisolon secara IV sebesar 0,5-1 mg/kg ATAU deksametason 0,1-0,2 mg/kg selama 3 hari (sebaiknya dalam 48 jam setelah masuk atau jika kebutuhan oksigen meningkat dan jika penanda inflamasi meningkat).</p> <p>Durasi pemberian perlu ditinjau sesuai respons klinis.</p> <p>Disarankan dosis tidak melebihi kesetaraan dengan metilprednisolon 1-2 mg/kg/hari ATAU deksametason 0,2-0,4 mg/kg/hari. Perlu diperhatikan bahwa dosis glukokortikoid yang lebih besar akan menunda penghapusan virus corona karena efek immunosupresif.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kortikosteroid seperti metilprednisolon dan deksametason disetujui untuk pasien kategori sedang dan berat.<sup>76</sup></li> <li>2. Untuk pasien dengan penurunan progresif indikator oksigenasi, pemburukan cepat pada gambaran (<i>imaging</i>) dan aktivasi respons inflamasi tubuh yang berlebihan, glukokortikoid dapat digunakan untuk waktu singkat (3 sampai 5 hari).</li> </ol>
Antikoagulasi	Dosis profilaksis <i>Unfractionated Heparin</i> (UFH) atau <i>Low Molecular Weight</i>	Kontraindikasi: Penyakit ginjal stadium akhir, perdarahan aktif, operasi darurat.

Obat	Dosis	Keterangan
	<i>Heparin</i> (LMWH) (misalnya, enoksaparin 40 mg per hari SC).	Pertimbangkan <i>unfractionated</i> heparin dalam ESRD.
Plasma Konvalesen ( <i>off label</i> ) <sup>76</sup>	Dosis: Dosis bervariasi mulai dari 4 hingga 13 mL/kg (dosis standar 200 mL tunggal). Dosis diberikan secara perlahan selama tidak kurang dari 2 jam.	Dapat dipertimbangkan pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit sedang yang tidak membaik (kebutuhan oksigen semakin meningkat) meskipun telah menggunakan steroid. Persyaratan khusus saat mempertimbangkan plasma pemulihan meliputi: 1. Kompatibilitas ABO dan pencocokan silang plasma donor. 2. Titer netralisasi plasma donor harus di atas ambang tertentu (jika yang terakhir tidak tersedia, harus digunakan titer IgG plasma (terhadap S-protein RBD) di atas 1:640). 3. Penerima harus diawasi secara ketat selama beberapa jam paska transfusi untuk setiap efek samping terkait transfuse. 4. Hindari penggunaan pada pasien dengan defisiensi IgA atau alergi imunoglobulin.

## 11. Filipina

***Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases, Interim Guidance on The Clinical Management of Adult Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection*** (Versi

3.1, 20 Juli, 2020)

*Guideline*<sup>78</sup> terkait penanganan dan pengobatan COVID-19 di Filipina disusun oleh *The Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases* (PSMID), yaitu organisasi profesional di bidang mikrobiologi dan penyakit infeksi di Filipina.

Jenis obat yang direkomendasikan oleh PSMID untuk terapi atau pengobatan COVID-19 dapat dilihat dalam Tabel 14 sebagai berikut:

Tabel 14. Rekomendasi Obat-obatan Terapi COVID-19 di Filipina

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
Remdesivir	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hari ke-1: 200 mg IV <i>loading dose</i> (selama 30 menit).</li> <li>2. Hari ke-2 dan seterusnya: 100 mg IV (selama 30 menit) dengan durasi selama 5 atau hingga 10 hari.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remdesivir digunakan pada uji klinik untuk pasien dewasa yang dirawat inap dengan gejala tingkat berat atau untuk <i>compassionate use</i>.</li> <li>2. Untuk pasien rawat inap dengan gejala berat tanpa oksigen tambahan, dapat diberikan terapi selama 5 hari.</li> <li>3. Belum ada bukti ilmiah yang cukup untuk pasien dengan gejala ringan hingga sedang selain untuk uji klinik.</li> </ol>
Klorokuin atau hidroksiklorokuin	Klorokuin atau hidroksiklorokuin sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan makrolida (seperti azitromisin) atau dengan antivirus (lopinavir/ritonavir, favipiravir) TIDAK DIREKOMENDASIKAN untuk diberikan pada pasien rawat inap, baik yang belum maupun yang sudah terkonfirmasi COVID-19.	

Obat	Dosis	Keterangan
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir/ritonavir sebagai monoterapi atau kombinasi dengan hidroklorokuin atau imunomodulator atau antivirus lain TIDAK DIREKOMENDASIKAN untuk diberikan pada pasien rawat inap, baik yang belum maupun yang sudah terkonfirmasi COVID-19.	
Favipiravir	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hari ke-1: 1800 mg 2x sehari <i>loading dose</i></li> <li>2. Hari ke-2 dan seterusnya : 800 mg 2x sehari hingga 13 hari</li> </ol>	Belum ada bukti ilmiah yang cukup untuk penggunaan favipiravir pada pengobatan COVID-19, kecuali penggunaan pada uji klinik atau <i>compassionate use</i> .
Kortikosteroid	Dosis deksametason: 6 mg IV pemberian selama 10 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hanya tersedia bukti ilmiah yang belum lengkap untuk penggunaan kortikosteroid, khususnya deksametason, sebagai terapi tambahan pada pasien COVID-19 yang membutuhkan oksigen tambahan.</li> <li>2. Penggunaan steroid secara inhalasi tidak direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19.</li> <li>3. Pemberian steroid secara oral, inhalasi, atau intravena tidak direkomendasikan untuk profilaksis atau pencegahan COVID-19.</li> </ol>
Interferon $\beta$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intravena: 10 <math>\mu</math>g 1 x sehari selama 6 hari ATAU</li> <li>2. Subkutan: 44 <math>\mu</math>g pada hari ke-1, hari ke-3, dan</li> </ol>	Tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk penggunaan IFN secara rutin untuk pengobatan

Obat	Dosis	Keterangan
	hari ke-6 dan harus diberikan pada waktu yang sama. Tidak ada penyesuaian dosis untuk <i>renal</i> atau <i>hepatic impairment</i> .	pasien COVID-19 rawat inap, kecuali untuk penggunaan pada uji klinik atau <i>compassionate use</i> .
Tosilizumab	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 4 – 8 mg/kg dosis tunggal dengan rekomendasi dosis 400 mg IV didilusi dalam NaCl 0,9% hingga 100 mL diberikan dalam waktu 2 jam.</li> <li>2. Dosis tunggal tambahan dapat diberikan setelah 12 jam dengan pertimbangan dokter.</li> </ol>	Tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk penggunaan tosilizumab atau IL-6 inhibitor lain secara rutin untuk pengobatan pasien COVID-19 rawat inap gejala berat, kecuali untuk penggunaan pada uji klinik atau <i>compassionate use</i> .
Plasma konvalesen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Di Filipina, plasma konvalesen sudah mendapatkan persetujuan penggunaan untuk <i>compassionate use</i> untuk pasien COVID-19 gejala berat. Uji klinik plasma konvalesen juga telah mendapat persetujuan. Uji klinik ini akan meneliti khasiat dan keamanan plasma konvalesen dalam pencegahan perkembangan penyakit COVID-19 dan tingkat penerimaan pasien COVID-19 di ICU.</li> <li>2. Tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk penggunaan plasma konvalesen secara rutin untuk pengobatan pasien COVID-19 rawat inap gejala berat, kecuali untuk penggunaan pada uji klinik atau <i>compassionate use</i>.</li> </ol>	
IVIG		Tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk penggunaan IVIG secara rutin untuk pengobatan pasien COVID-19 rawat inap gejala berat, kecuali untuk penggunaan pada uji klinik.
Hemoperfusi		Tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk penggunaan hemoperfusi secara rutin untuk terapi penunjang COVID-19.

### **BAB III**

## **TATA LAKSANA PENGOBATAN PASIEN COVID-19 DI INDONESIA**

### **A. UMUM**

Tata laksana pengobatan pasien COVID-19 di Indonesia yang tercantum dalam buku ini masih mengacu pada Pedoman Tata Laksana COVID-19 edisi 2 yang diterbitkan pada bulan Agustus 2020. Pedoman tersebut disusun oleh 5 (lima) organisasi perhimpunan dokter di Indonesia (5 OP), yaitu 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) dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)<sup>32</sup>. Namun, dengan mempertimbangkan bukti ilmiah terbaru terhadap beberapa obat uji dan informasi terbaru pedoman tata laksana COVID-19 global, maka dalam buku ini dilakukan penyesuaian dengan tidak mencantumkan hidroksiklorokuin, klorokuin, dan kombinasi lopinavir/ritonavir yang masih terdapat pada Pedoman Tata Laksana COVID-19 Edisi 2.

Penyesuaian informasi terkait klorokuin dan hidroksiklorokuin dilakukan dengan mempertimbangkan perkembangan terkini berbagai uji klinik klorokuin dan hidroksiklorokuin global untuk pengobatan COVID-19 yang menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan perawatan standar dan terjadinya efek samping yang serius khususnya terkait *serious*

*cardiac adverse events*. Di Indonesia, Badan POM telah melakukan pemantauan aspek keamanan klorokuin dan hidroklorokuin di beberapa rumah sakit pada bulan Juli–Oktober 2020 dan hasilnya menunjukkan kejadian kardiovaskular sebesar 28,2% sehingga diketahui risiko kedua obat tersebut melebihi manfaatnya<sup>12</sup>. Berdasarkan informasi tersebut, Badan POM mencabut EUA klorokuin dan hidrosiklorokuin pada bulan November 2020.

Terkait lopinavir/ritonavir, berdasarkan pertimbangan berbagai hasil uji klinik global menunjukkan bahwa pemberian lopinavir/ritonavir tidak memberikan manfaat yang bermakna terhadap penurunan angka kematian, penggunaan ventilator, perbaikan gejala klinis, dan lama rawat inap dibandingkan dengan perawatan standar<sup>13,39,40,41,42</sup>. Selain itu, lopinavir/ritonavir merupakan salah satu obat program HIV-AIDS, sehingga ketersediaannya untuk indikasi tersebut perlu dijaga dan resistensi perlu dicegah dengan menghindari penggunaan yang tidak rasional. 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, diketahui bahwa penggunaan kombinasi lopinavir/ritonavir mungkin dipertimbangkan mengingat klirens obat tersebut melalui ginjal sangat kecil, walaupun dari segi efikasi tidak berbeda bermakna dengan perawatan standar.<sup>79-81</sup>

Untuk penggunaan oseltamivir, diketahui bahwa obat tersebut tidak efektif melawan SARS-CoV-2 baik pada pengujian secara *in-vitro* dan laporan kasus pada 72

pasien COVID-19<sup>82</sup>. Pedoman Tata Laksana COVID-19 edisi 2 yang diterbitkan pada bulan Agustus 2020 masih mencantumkan penggunaan oseltamivir. Menurut NIH COVID-19 *Treatment Guidelines*, oseltamivir dapat diberikan pada pasien rawat inap yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2, influenza, atau keduanya (ko-infeksi), tanpa menunggu hasil positif infeksi influenza. Namun, jika hasil pengujian tidak menunjukkan infeksi influenza, maka pemberian oseltamivir dihentikan.<sup>36</sup> Berdasarkan hal ini, monografi oseltamivir masih dicantumkan dalam Informatorium Obat COVID-19 Indonesia edisi 2 ini, dengan mencantumkan beberapa perhatian khusus. Informasi lebih lanjut terkait bukti ilmiah penggunaan oseltamivir dalam pengobatan COVID-19 dapat dilihat pada monografi sebagaimana tercantum dalam BAB IV.

Obat pilihan yang digunakan untuk pedoman tatalaksana pasien terkonfirmasi COVID-19 yang diterbitkan oleh 5 OP tercantum dalam Tabel 15 sebagai berikut:

Tabel 15. Tata Laksana Pasien COVID-19 Dewasa yang Direkomendasikan oleh 5 OP<sup>32</sup>

<b>TINGKAT KEPARAHAN</b>	<b>PEDOMAN TATA LAKSANA COVID-19 EDISI 2</b>
<b>Tanpa Gejala</b>	<p>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 <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vitamin C (untuk 14 hari), dengan pilihan ;             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tablet Vitamin C <i>non-acidic</i> 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)</li> </ol> </li> </ol>

<b>TINGKAT KEPARAHAN</b>	<b>PEDOMAN TATA LAKSANA COVID-19 EDISI 2</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>b. Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)</li> <li>c. Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari)</li> <li>d. Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C, B, E, zink</li> </ul> <p>2. Obat suportif baik tradisional (fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di Badan POM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.</p> <p>3. Obat yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.</p>
<b>Gejala Ringan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Vitamin C dengan pilihan: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Tablet vitamin C <i>non-acidic</i> 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)</li> <li>b. Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)</li> <li>c. Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari),</li> <li>d. Dianjurkan vitamin yang mengandung vitamin C, B, E, zink</li> </ul> </li> <li>2. Azitromisin 1x500 mg perhari selama 5 hari</li> <li>3. Salah satu dari antivirus berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Oseltamivir 75 mg/12 jam oral selama 5-7 hari <b>ATAU</b></li> <li>b. Favipiravir 600 mg/12 jam oral selama 5 hari</li> </ul> </li> <li>4. Pengobatan simptomatis seperti parasetamol bila demam</li> <li>5. 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</li> <li>6. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada</li> </ul>
<b>Gejala Sedang</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 mL NaCl 0,9% diberikan dalam 1 jam secara <i>drips</i> Intravena (IV) selama perawatan</li> <li>2. Diberikan terapi farmakologis berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Azitromisin 500 mg/24 jam IV atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif</li> </ul> </li> </ul>

<b>TINGKAT KEPARAHAN</b>	<b>PEDOMAN TATA LAKSANA COVID-19 EDISI 2</b>
	<p>Levofloksasin dapat diberikan apabila dicurigai ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per IV atau per oral (untuk 5-7 hari). <b>Ditambah</b></p> <p>b. Salah satu antivirus berikut :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Oseltamivir 75 mg/12 jam oral selama 5-7 hari <b>Atau</b></li> <li>2) Favipiravir (sediaan 200 mg) <i>loading dose</i> 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5) <b>Atau</b></li> <li>3) Remdesivir 200 mg IV drip dalam 3 jam hari ke-1 dilanjutkan 1x100 mg IV drip dalam 3 jam perhari selama 9-13 hari.</li> </ol> <p>c. Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP.</p> <p>d. Pengobatan simtomatis (parasetamol dan lain-lain).</p> <p>e. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada.</p>
<b>Gejala Berat atau kritis</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 mL NaCl 0,9% diberikan dalam 1 jam secara drips Intravena (IV) selama perawatan.</li> <li>2. Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena.</li> <li>3. Azitromisin 500 mg/24 jam per IV atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif levofloksasin dapat diberikan apabila dicurigai ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per IV atau per oral (untuk 5-7 hari).</li> <li>4. 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.</li> <li>5. Antivirus: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Oseltamivir 75 mg/12 jam oral selama 5-7 hari <b>Atau</b></li> <li>b. Favipiravir (sediaan 200 mg) <i>loading dose</i> 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5) <b>ATAU</b></li> <li>c. Remdesivir 200 mg IV drip dalam 3 jam hari ke-1</li> </ol> </li> </ol>

<b>TINGKAT KEPARAHAN</b>	<b>PEDOMAN TATA LAKSANA COVID-19 EDISI 2</b>
	<p>dilanjutkan 1x100 mg IV drip dalam 3 jam per hari selama 9-13 hari.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi dokter penanggung jawab pasien (DPJP).</li> <li>7. Deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison pada kasus berat/kritis yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat/kritis dengan ventilator.</li> <li>8. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada.</li> <li>9. Apabila terjadi syok, lakukan tata laksana syok sesuai pedoman yang sudah ada.</li> <li>10. Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi</li> <li>11. Pertimbangkan untuk diberikan terapi tambahan, sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan di fasilitas pelayanan kesehatan masing-masing apabila terapi standard tidak memberikan respons perbaikan. Pemberian dengan pertimbangan hati-hati dan melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit. Contohnya anti-IL 6 (tosilizumab), plasma konvalesen, IVIG, atau sel punca mesenkimal dan lain-lain.</li> </ol>

## **B. PERHATIAN KHUSUS PENGGUNAAN OBAT UNTUK COVID-19 DI INDONESIA**

Pemberian obat pada pasien COVID-19 harus dilakukan secara rasional. Menurut WHO, “penggunaan obat secara rasional yaitu pasien memperoleh obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis pada dosis sesuai dengan kebutuhan individu selama periode waktu tertentu dan memberikan risiko paling rendah terhadap individu tersebut dan komunitas”.<sup>83</sup>

Pandemi yang disebabkan oleh COVID-19 telah menimbulkan kepanikan di seluruh lapisan masyarakat termasuk profesional dokter. Walaupun pada saat ini beberapa penelitian terkait terapi COVID-19 telah dilakukan, tetapi hasil bukti ilmiah masih banyak dibahas sehingga obat spesifik yang terbukti efektif dan aman untuk mengobati penyakit ini belum ada.

Informatorium ini memberi penjelasan mengenai obat-obat yang sudah pernah dilaporkan efektif dalam berbagai kepustakaan dan juga yang hingga saat ini digunakan para dokter di Indonesia, namun belum bisa dipastikan bahwa semua obat uji COVID-19 ini akan efektif dan aman karena masih terdapat berbagai kendala dalam metode penelitiannya. Informatorium ini menjelaskan indikasi, kontraindikasi, mekanisme kerja, dosis, cara penggunaan, peringatan, efek samping, dan hal-hal lain yang perlu diketahui oleh dokter yang mengobati pasien.

Untuk mengoptimalkan hasil pengobatan maka di bawah ini disampaikan beberapa petunjuk penggunaan obat rasional dalam mengobati pasien terinfeksi COVID-19:

1. Ada banyak obat yang potensial efektif untuk mengobati infeksi COVID-19. Walaupun belum ada data hasil uji klinik komparatif, pilihlah satu regimen pengobatan yang berdasarkan literatur paling mungkin efektif, aman, tersedia, sesuai untuk individual pasien, dan terjangkau dari segi

harga. Hindarkan memberikan kombinasi beberapa obat antiviral sekaligus karena keamanannya belum diketahui.

2. Perhatikan dengan baik regimen dosis, cara pemberian, lama pengobatan, interaksi obat, dan efek samping potensial terkait penggunaan obat yang dijelaskan dalam informatorium ini.
3. Hindarkan sedapat mungkin terjadinya pengobatan polifarmasi (penggunaan obat yang jenisnya terlalu banyak) karena polifarmasi akan meningkatkan frekuensi efek samping obat dan kemungkinan terjadinya interaksi obat. Bila terjadi dampak negatif akibat praktik polifarmasi ini, seringkali sulit bagi dokter untuk menentukan apakah itu berasal dari obat atau timbul karena penyakit pasien. Sulit juga menentukan obat mana yang menjadi penyebabnya.
4. Untuk mengurangi kemungkinan terjadinya pengobatan polifarmasi, sedapat mungkin dihindari cara pengobatan "satu obat untuk tiap keluhan", terutama untuk keluhan ringan yang tidak berbahaya. Pengalaman para klinisi menunjukkan bahwa pasien terinfeksi COVID-19 hampir semuanya sembuh sendiri dan hanya memerlukan pengobatan simtomatik misalnya parasetamol.
5. Berbagai vitamin dosis tinggi dan obat yang diklaim meningkatkan sistem imun tubuh, belum terbukti efektivitas dan keamanannya, sehingga tidak perlu diberikan prioritas tinggi dalam penatalaksanaan

infeksi COVID-19. Pemberian vitamin dalam dosis yang wajar disesuaikan dengan kebutuhan individual pasien.

Pemberian obat yang masih dalam tahap penelitian, penggunaan *off label* memberikan risiko lebih besar pada populasi khusus seperti wanita hamil dan menyusui, anak-anak, lansia, dan penderita penyakit kronik seperti diabetes dan hipertensi.

Di samping hal-hal tersebut diatas, berikut adalah beberapa hal khusus yang perlu diperhatikan pada pengobatan COVID-19 yakni:

1. Pengobatan COVID-19 pada wanita hamil dan menyusui

Perubahan sistem imun dan fisiologi pada wanita hamil secara umum dapat meningkatkan risiko komplikasi infeksi virus seperti influenza. Namun demikian, pada saat ini belum cukup bukti yang terkait keparahan COVID-19 pada kondisi wanita hamil, mengingat terbatasnya data.<sup>29,84</sup> Di samping itu, beberapa studi yang dilakukan terkait transmisi vertikal intra-uterin ibu hamil ke janin, menunjukkan hasil yang berbeda.<sup>85-87</sup>

Dari berbagai rujukan, terapi atau pengobatan COVID-19 pada wanita hamil dan menyusui harus dilakukan oleh tim multidisiplin yang terdiri dari spesialis paru atau penyakit dalam, spesialis kebidanan-kandungan, perinatal, neonatal dan perawatan intensif. Terapi atau pengobatan ibu hamil dan menyusui dengan COVID-19 mengikuti

terapi suportif yang disarankan dengan mempertimbangkan perubahan fisiologi wanita hamil.

Khusus untuk penggunaan obat simtomatik dan obat uji COVID-19 pada wanita hamil, harus diperhatikan informasi kehati-hatian terkait masing-masing obat<sup>29</sup>, misalnya:

- a. ibuprofen untuk anti demam/panas tidak boleh digunakan oleh wanita hamil trimester ke-3; dan
- b. obat uji favipiravir tidak boleh dipakai oleh wanita hamil atau yang diduga akan hamil karena kemungkinan efek teratogenik pada janin.

## 2. Pengobatan COVID-19 pada anak

Berdasarkan data kasus COVID-19 secara global, kasus anak yang terinfeksi COVID-19 dengan berbagai tingkat keparahan relatif rendah dibandingkan orang dewasa, khususnya orang lansia. Namun demikian, dari data per tanggal 17 November 2020, diketahui bahwa kasus COVID-19 positif anak di Indonesia lebih banyak dibandingkan negara lain di Asia maupun di dunia di mana proporsi anak yang terkonfirmasi positif COVID-19 yang saat ini sedang menjalani perawatan atau pun isolasi mandiri mencapai 11,3% dari total pasien COVID-19. Proporsi ini lebih besar dibandingkan negara lain, data global menunjukkan di sebagian besar negara sekitar <5% anak terinfeksi COVID-19. Selain itu, proporsi kematian anak terkonfirmasi positif COVID-19 di

Indonesia sebesar 1,6% dari total kematian.<sup>88</sup>

Penanganan COVID-19 pada anak memiliki kekhususan, mengingat variasi klinisnya yang berbeda dengan dewasa. Terapi atau pengobatan COVID-19 untuk anak dilakukan sesuai jenis dan standar dosis obat yang ditetapkan dengan memperhatikan informasi kehati-hatian.<sup>89-92</sup>

Terapi definitif untuk COVID-19 masih belum diketahui, tidak ada obat yang efikasi dan keamanannya terbukti. Beberapa obat untuk terapi masih dalam evaluasi, penggunaan pada kasus COVID-19 pada anak masih dalam penelitian. Antivirus yang dapat digunakan pada pasien COVID-19 anak di Indonesia adalah remdesivir, favipiravir, dan oseltamivir.<sup>32</sup>

Pedoman Tata Laksana COVID-19 edisi 2 juga telah mencantumkan terapi farmakologi yang dapat digunakan dalam penanganan COVID-19 pada anak sebagaimana tercantum dalam Tabel 16 sebagai berikut:

Tabel 16. Tata Laksana Pasien COVID-19 Anak yang Direkomendasikan oleh 5 OP<sup>32</sup>

TINGKAT KEPARAHAN	PEDOMAN TATA LAKSANA COVID-19 EDISI 2
<b>Tanpa gejala terkonfirmasi, suspek/<i>probable</i>/terkonfirmasi ringan</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perawatan suportif</li> <li>2. Pemberian vitamin C (1-3 tahun maksimal 400mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600 mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2 gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8 gram/hari) <b>dan</b> zink 20 mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun <i>evidence</i> belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.</li> </ol>

TINGKAT KEPARAHAN	PEDOMAN TATA LAKSANA COVID-19 EDISI 2
<b>Suspek/ Probable/ Terkonfirmasi Sedang</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perawatan suportif</li> <li>2. Antibiotik intravena, seftriakson IV 50-100 mg/kgBB/24jam dan/atau zsitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal</li> <li>3. Jika <b>dicurigai ko-infeksi dengan influenza</b> boleh diberikan Oseltamivir               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. &lt;1 tahun: 3 mg/kg/dosis setiap 12 jam</li> <li>b. &gt;1 tahun:                   <ol style="list-style-type: none"> <li>1) BB &lt;15 kg: 30 mg setiap 12 jam</li> <li>2) BB 15-23 kg: 45 mg setiap 12 jam</li> <li>3) BB 23-40 kg: 60 mg setiap 12 jam</li> <li>4) &gt;40 kg: 75 mg setiap 12 jam</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>4. Pemberian vitamin C (1-3 tahun maksimal 400mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600 mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2 gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8gram/hari) <b>dan</b> zink 20mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun <i>evidence</i> belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.</li> </ol>
<b>Suspek berat dan kritis</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perawatan suportif</li> <li>2. Antibiotik intravena, seftriakson IV 50-100 mg/kgBB/24 jam pada kasus pneumonia komunitas atau terduga ko-infeksi dengan bakteri dan/atau Azitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal</li> <li>3. Antibiotik intravena lain menyesuaikan dengan pola kuman rumah sakit jika ditemukan kecurigaan infeksi terkait rumah sakit</li> <li>4. Jika <b>dicurigai ko-infeksi dengan influenza</b> boleh diberikan Oseltamivir (dosis seperti di penanganan kasus sedang)</li> <li>5. Pemberian vitamin C (1-3 tahun maksimal 400 mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600 mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2 gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8 gram/hari) <b>dan</b> zink 20 mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun <i>evidence</i> belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.</li> </ol>

TINGKAT KEPARAHAN	PEDOMAN TATA LAKSANA COVID-19 EDISI 2
<b>Kasus probable/konfirmasi berat dan kritis, multisystem inflammatory syndrome pada COVID-19 (MIS-C)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perawatan suportif</li> <li>2. Antibiotik intravena, seftriakson IV 80 mg/kgBB/24 jam atau azitromisin 10 mg/kg jika dicurigai disertai dengan pneumonia atipikal</li> <li>3. Antibiotik intravena lain menyesuaikan dengan pola kuman rumah sakit jika ditemukan kecurigaan infeksi terkait rumah sakit</li> <li>4. Penggunaan antivirus potensial harus dipertimbangkan. Risiko efek samping pemberian harus lebih kecil dibanding manfaat dan diputuskan melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit</li> <li>5. Jika <b>dicurigai ko-infeksi dengan influenza</b> boleh diberikan Oseltamivir</li> <li>6. Pemberian vitamin C (1-3 tahun maksimal 400 mg/hari; 4-8 tahun maksimal 600 mg/hari; 9-13 tahun maksimal 1,2 gram/hari; 12-18 tahun maksimal 1,8 gram/hari) <b>dan</b> zink 20 mg/hari atau obat suplemen lain dapat dipertimbangkan untuk diberikan meskipun <i>evidence</i> belum menunjukkan hasil yang meyakinkan.</li> <li>7. Pemberian plasma konvalesens, IVIG, kortikosteroid, antikoagulan, antiinflamasi lain seperti anti IL-6 diberikan dengan pertimbangan hati-hati melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit.</li> </ol>

Berikut adalah dosis antivirus dan antiinflamasi yang dapat digunakan untuk pasien anak berdasarkan Pedoman Tata Laksana COVID-19 Edisi 2.

Tabel 17. Dosis Antivirus dan Antiinflamasi Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak Direkomendasikan oleh 5OP<sup>32</sup>

<b>JENIS OBAT ATAU TERAPI</b>	<b>DOSIS DAN DURASI UNTUK ANAK</b>	<b>KETERANGAN</b>
<b>Remdesivir</b>	<p>Dosis anak dan dewasa (verifikasi dosis dan preparat dengan pabrik)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;40 kg: 5 mg/kg IV <i>loading dose</i> pada hari ke-1; diikuti 2,5 mg/kg IV tiap 24 jam</li> <li>2. ≥40 kg: 200 mg IV <i>loading dose</i> pada hari ke-1; diikuti 100 mg IV tiap 24 jam</li> </ol> <p>Durasi yang direkomendasikan: Hingga 10 hari, durasi 5 hari dianjurkan untuk respon cepat (durasi 5 atau 10 hari masih dinilai dalam uji coba klinis)</p>	<p>Tersedia melalui permintaan khusus untuk anak-anak (per 14 April 2020)</p> <p>Anak usia &gt;12 tahun sedang melakukan uji coba klinis di lokasi tertentu (NCT04292730 dan NCT04292899)</p> <p>BPOM: Anak &gt;12 tahun dengan BB 40 kg yang memerlukan ventilasi mekanik invasif dengan dosis hari ke-1 200 mg IV, hari ke-2 sampai dengan ke-9 100 mg IV, selama 30-120 menit</p>
<b>IVIG</b>	<p>Pada pasien yang menunjukkan gejala seperti Kawasaki: 2 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam</p> <p>Pada pasien tanpa gejala seperti Kawasaki: 1 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam</p>	
<b>Deksametason</b>	0,3 mg per kgBB per hari diberikan tiap 12 jam (bagi dua dosis)	Dosis rendah
<b>Hidrokortison</b>	2-4 mg/kg tiap 6 jam IV maksimal 100 mg per dosis	Diberikan untuk syok resisten katekolamin

JENIS OBAT ATAU TERAPI	DOSIS DAN DURASI UNTUK ANAK	KETERANGAN
<b>Metilprednisolon</b>	30 mg per kgBB per dosis, selama 1-3 hari, lakukan tapering off 1,6 mg per kgBB per hari dibagi tiap 8 jam selama 5 hari atau sampai bebas demam	Untuk klinis yang tidak respons dengan IVIG atau MIS-C tipe <i>macrophage activation syndrome</i> atau <i>cytokine release storm</i>
<b>Tosilizumab</b>	<30 kg: 12 mg/kg dosis tunggal IV >30 kg: 8 mg/kg dosis (maksimal 800 mg) IV	Jika tidak ada perbaikan klinis dapat diulang 12 jam kemudian

### 3. Pengobatan COVID-19 pada lansia

Pada lansia suspek atau positif COVID-19, perlu dilakukan penilaian berfokus terhadap pasien yang selain memperoleh riwayat medis konvensional, mencakup juga pemahaman terhadap nilai-nilai, prioritas dan preferensi terkait manajemen kesehatan. Dalam mengambil keputusan untuk mengatasi multimorbiditas dan penurunan fungsional berbagai organ, perlu dilibatkan tim multidisiplin yang terdiri dari dokter, perawat, apoteker, dan tenaga kesehatan lain.<sup>30</sup>

Perubahan fisiologis pada lansia dapat membawa penurunan kapasitas intrinsik seperti malnutrisi, penurunan kognitif dan kondisi lain yang perlu diawasi secara komprehensif. Deteksi awal terhadap pemberian obat yang tidak sesuai dapat menghindarkan kejadian efek samping obat dan interaksi obat pada pemberian obat untuk COVID-19. Pada lansia, yang berpotensi lebih besar mendapatkan polifarmasi karena adanya

multimorbiditas, kurangnya koordinasi dalam perawatan akan meningkatkan konsekuensi negatif terhadap kesehatan.<sup>30</sup>

4. Pengobatan COVID-19 pada penderita penyakit kronik

Penderita penyakit kronik seperti diabetes dan hipertensi, terutama pada pasien lansia, telah dilaporkan meningkatkan faktor risiko penyakit serius bahkan kematian bila terkena COVID-19. Oleh karena itu, meskipun penderita ini mungkin hanya mengalami gejala ringan, namun besar kemungkinan akan mengalami penurunan kondisi sehingga perlu dimasukkan ke unit perawatan khusus untuk dilakukan pemantauan ketat.<sup>30,93</sup>

Pada penderita diabetes, pemberian obat COVID-19 perlu dilakukan secara hati-hati. Selain itu, pemakaian obat diabetes, termasuk penggunaan insulin, dan pemantauan kadar gula darah harus tetap dilakukan.<sup>94</sup>

Dari informasi beberapa sumber, misalnya Badan Otoritas Obat EMA<sup>95</sup>, UK MHRA<sup>96</sup>, dan panduan profesi *American College of Cardiology*<sup>97</sup> diketahui bahwa spekulasi tentang peningkatan risiko komplikasi infeksi COVID-19 pada pasien hipertensi atau gangguan jantung yang menggunakan obat golongan ACE-i (*Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*) atau ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) masih belum memiliki data dukung penelitian ilmiah pada manusia. Oleh karena itu, penderita hipertensi atau gangguan

jantung tetap direkomendasikan melanjutkan pengobatan sesuai anjuran dokter namun harus senantiasa dilakukan pemantauan kondisi kesehatan.

5. Penggunaan obat golongan glukokortikoid pada pasien COVID-19

Pada awal pandemi, acuan global untuk terapi COVID-19 menyebutkan tidak merekomendasikan penggunaan glukokortikoid khususnya pada pasien COVID-19 dengan pneumonia karena glukokortikoid merupakan immunosupresan (supresi inflamasi) yang sangat kuat sehingga dikhawatirkan dapat menyebabkan terjadinya *delayed viral clearance* berdasarkan pengalaman penggunaan pada penderita infeksi MERS-CoV, walaupun penggunaannya dapat dipertimbangkan pada syok yang refrakter atau ARDS.

Dengan pelaksanaan beberapa uji klinik global skala besar pada pertengahan tahun 2020, antara lain keberhasilan penelitian yang dilakukan oleh The RECOVERY trial (*Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*) di Inggris yang melakukan studi menggunakan deksametason sebagai terapi untuk pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, menunjukkan bahwa obat ini dapat mengurangi kematian pasien hingga 17% pada pemberian selama 10 hari dengan pengamatan 28 hari (kematian pasien pada kelompok deksametason sebesar 22,9% dibandingkan dengan kelompok perawatan standar sebesar

25,7%).<sup>14</sup> EMA telah mengeluarkan rekomendasi terhadap penggunaan deksametason terhadap pasien dewasa dan remaja usia  $\geq 12$  tahun dengan berat badan minimal 40 kg yang dirawat di rumah sakit dan menggunakan alat bantu pernapasan, yang membutuhkan terapi oksigen (dari *supplemental oxygen* hingga *mechanical ventilation*).<sup>38</sup>

6. Penggunaan obat golongan antikoagulan pada pasien COVID-19

Insidens penyakit trombotik pada individu yang terinfeksi COVID-19 dilaporkan sebanyak 31%. 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.<sup>98</sup>

Data menunjukkan bahwa gangguan koagulasi, yang ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer dan *fibrinogen-degradation product* (FDP) yang sangat tinggi, ditemukan pada pasien pneumonia akibat COVID-19 yang meninggal. Emboli paru ditemukan pada 30% pasien COVID-19, yakni pasien yang saat awal datang dengan pneumonia dan *respiratory insufficiency* dan kemudian mengalami progresivitas menjadi penyakit sistemik dan disfungsi organ multipel.

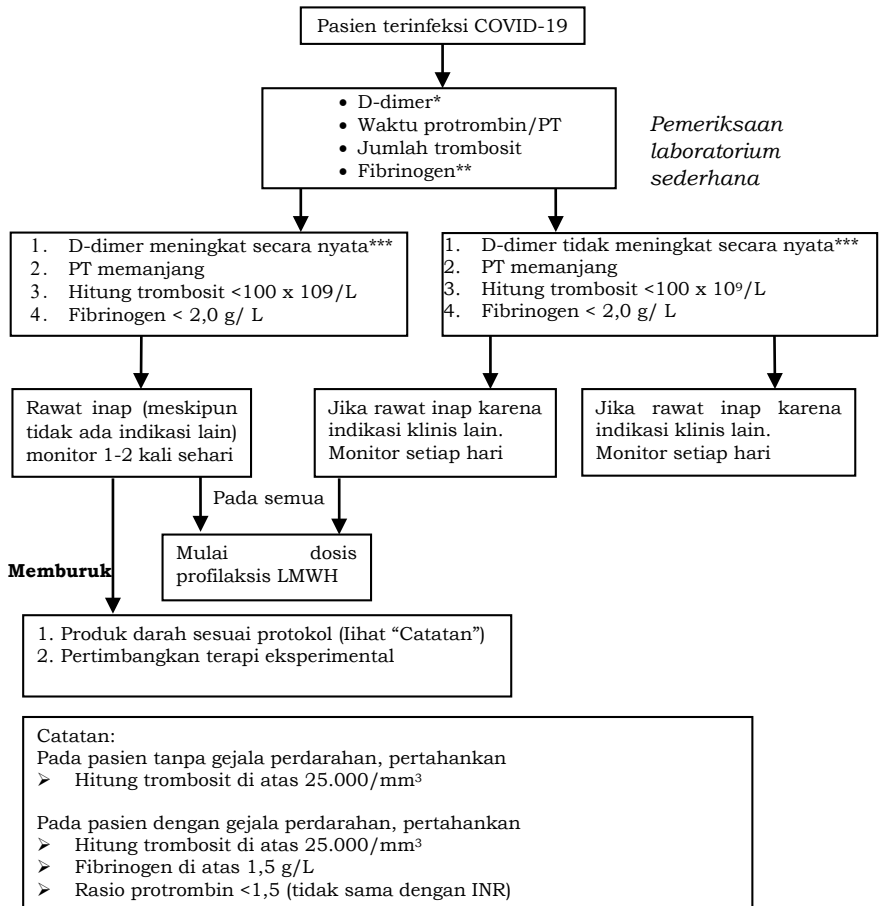
Pemeriksaan histopatologik pada otopsi pasien COVID-19 menunjukkan terjadinya trombosis yang luas dan mikrotrombus pada kapiler alveolus. Sebanyak 71% pasien COVID-19 yang meninggal juga mengalami DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*) berdasarkan kriteria *The International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Data tersebut menunjukkan bahwa gangguan koagulasi merupakan salah satu penyebab kematian pasien COVID-19 derajat berat, berkaitan dengan mortalitas dan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19.<sup>32</sup>

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. Kriteria DIC yang digunakan adalah kriteria ISTH yang dapat dilihat pada Tabel 18.<sup>32,99</sup>

Tabel 18. Kriteria DIC berdasarkan ISTH

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

Algoritma “Tata laksana koagulasi pada COVID-19 berdasarkan marker laboratorium sederhana” yang diterjemahkan dari rekomendasi ISTH dapat dilihat pada Gambar 1.<sup>32</sup>



\*Daftar marker diletakkan sesuai menurun berdasarkan tingkat kepentingan.

\*\*Pemantauan kadar fibrinogen dapat membantu setelah pasien rawat inap.

\*\*\* Meskipun cut-off spesifik tidak dapat didefinisikan, peningkatan nilai D-dimer tiga hingga empat kali lipat dapat dianggap signifikan.

Gambar 1. Algoritma Tata Laksana Koagulasi pada COVID-19 Berdasarkan Marker Laboratorium Sederhana.

Dalam hal pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19, diperlukan pertimbangan dari dokter penanggung jawab pasien dengan data dukung D-dimer, waktu protrombin (*prothrombin time/PT*) dan hitung trombosit untuk menilai DIC (tabel 18). Penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 mengacu pada monografi antikoagulan sebagaimana tercantum pada BAB IV.

#### 7. Penggunaan polifarmasi pada pasien COVID-19

Selain memperhatikan faktor risiko, pemastian keamanan obat dalam polifarmasi juga merupakan salah satu tantangan terkait keamanan obat. Pandangan konvensional terhadap polifarmasi adalah penggunaan obat yang berlebih, sedangkan pandangan yang lebih tepat adalah melihat kesesuaian/kebutuhan, karena ada banyak kasus penggunaan beberapa obat secara bersamaan dianggap perlu dan bermanfaat.<sup>100</sup>

Meskipun tidak ada definisi baku, polifarmasi sering diartikan sebagai penggunaan rutin dari lima obat atau lebih. Obat tersebut termasuk obat bebas, bebas terbatas, resep, dan/atau obat tradisional dan komplementer yang digunakan oleh pasien.

Berikut adalah hal-hal yang dapat menjadi pertimbangan tenaga kesehatan terkait polifarmasi:

##### a. Polifarmasi sesuai jika:

- 1) semua obat yang diresepkan memang dibutuhkan pasien yang bersangkutan;

- 2) tujuan terapeutik sedang/akan dicapai atau kemungkinan besar tercapai di masa depan; dan
  - 3) terapi pengobatan telah dioptimalkan untuk meminimalkan risiko efek samping obat.
- b. Polifarmasi tidak sesuai jika satu atau lebih obat diresepkan tidak lagi diperlukan, karena:
- 1) indikasi tidak disertai bukti,
  - 2) indikasi telah selesai/lewat atau dosisnya terlalu tinggi;
  - 3) satu atau lebih obat gagal mencapai tujuan terapi yang diinginkan;
  - 4) satu atau kombinasi beberapa obat memberikan atau membuat pasien berisiko tinggi mengalami efek samping; atau
  - 5) pasien tidak mau atau mampu mengonsumsi satu atau lebih obat tersebut.

Manajemen polifarmasi terkait pengambilan keputusan dan menentukan tujuan yang dicapai selain melibatkan tenaga kesehatan (dokter, perawat, apoteker dan lainnya) perlu juga melibatkan pasien, keluarga pasien/pemberi pelayanan kepada pasien/pengasuh (*caregivers*). Komunikasi yang baik dan berbagi informasi yang akurat juga sangat penting dan dapat difasilitasi dengan catatan obat yang dipegang pasien.<sup>101</sup>

Polifarmasi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi obat sehingga dapat mengakibatkan efikasi pengobatan tidak tercapai

maupun risiko terjadinya efek samping yang serius bahkan fatal<sup>101</sup>. Oleh karena itu, penting untuk diperhatikan informasi terkait khasiat dan keamanan obat-obatan serta hasil uji klinik terbaru yang terdapat dalam monografi masing-masing obat COVID-19 sebagaimana tercantum dalam BAB IV.

Mengingat obat yang digunakan dalam COVID-19 sebagian besar merupakan obat uji dan obat dengan EUA, maka pemantauan dan pelaporan terhadap Kejadian Tidak Diinginkan akibat penggunaan obat perlu ditingkatkan. Tenaga Kesehatan dan Industri Farmasi diharapkan dapat melakukan aktivitas farmakovigilans dengan lebih baik serta melakukan pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan kepada **Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional** melalui mekanisme di bawah ini:

1. Pos : Jl. Percetakan Negara No.23, Jakarta Pusat, 10560
2. E-mail : [pv-center@pom.go.id](mailto:pv-center@pom.go.id)
3. No. telepon : +62-21 4244691 Ext. 1079 atau
4. Aplikasi : <https://e-meso.pom.go.id/>

## **BAB IV**

### **INFORMATORIUM OBAT COVID-19**

#### **A. ANTIVIRUS**

##### **1. FAVIPIRAVIR**

**Tablet 200 mg**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Jepang dan beberapa negara lain untuk influenza; EUA di Indonesia untuk COVID-19; obat uji COVID-19 di beberapa negara lain.**

##### **a. Pendahuluan**

Favipiravir merupakan obat yang disetujui untuk pengobatan influenza di Jepang, yang dikembangkan khusus untuk influenza dengan *strain* baru yang tidak responsif dengan antiviral yang ada.<sup>102,103</sup>

Sejak Februari 2020, telah dilakukan beberapa uji klinik favipiravir pada penderita COVID-19 walaupun menggunakan jumlah sampel yang masih terbatas. Hasil uji klinik antara lain menunjukkan bahwa pemberian favipiravir lebih baik untuk parameter *viral clearance* dan perbaikan gambaran paru dengan CT scan dibandingkan dengan kombinasi lopinavir/ritonavir pada pasien derajat ringan hingga sedang dan keamanan yang dapat ditoleransi dengan baik.<sup>104</sup> Uji klinik lain yang membandingkan favipiravir dengan umifenovir pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang menunjukkan efektivitas dan keamanan yang sebanding.<sup>105</sup>

Hasil uji klinik fase III acak, tersamar tunggal, dan berpembandingan plasebo yang dilakukan di Jepang serta dimulai sejak bulan Maret 2020 terhadap 156 pasien COVID-19 dengan derajat pneumonia tidak berat menunjukkan bahwa pemberian favipiravir dapat secara bermakna memperpendek waktu konversi menjadi negatif deteksi RNA virus SARS-CoV-2 melalui uji RT-PCR dan meringankan gejala COVID-19 dalam hal parameter suhu tubuh, saturasi oksigen dan gambaran paru.<sup>106</sup>

Penelitian lain di Jepang menunjukkan favipiravir yang diberikan pada hari pertama dibandingkan hari keenam onset COVID-19 asimtomatik dan derajat ringan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal *viral clearance*.<sup>107</sup>

Uji klinik di Rusia, favipiravir dosis 1600 mg/600 mg dan 1800 mg/800 mg masing-masing 2x sehari dibandingkan dengan perawatan standar sehari dibandingkan dengan perawatan standar terhadap 60 pasien COVID-19 dengan derajat sedang menunjukkan proporsi pasien yang mencapai hasil PCR negatif pada hari kelima dua kali lebih besar pada kelompok favipiravir dibandingkan dengan perawatan standar.<sup>108</sup>

Saat ini juga terdapat beberapa uji klinik di beberapa negara, termasuk Indonesia yang masih berlangsung.<sup>109-113</sup>

Berdasarkan data uji klinik tersebut, beberapa

negara memberikan status regulatori favipiravir untuk pengobatan COVID-19, antara lain:

- 1) Badan POM telah menerbitkan EUA untuk favipiravir pada bulan September 2020. Penjelasan lebih lanjut terkait favipiravir dapat dilihat di *fact sheet for health care providers* melalui *website* [pionas.pom.go.id](http://pionas.pom.go.id).<sup>114,115</sup>
- 2) Beberapa negara lain seperti Rusia dan India telah memberikan persetujuan sementara dan memberikan izin kepada sejumlah industri farmasi untuk mengedarkan favipiravir sebagai pengobatan COVID-19.<sup>116-122</sup>

#### **b. Indikasi**

Untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa (usia  $\geq 18$  tahun) dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang dikombinasikan dengan perawatan standar.<sup>115</sup>

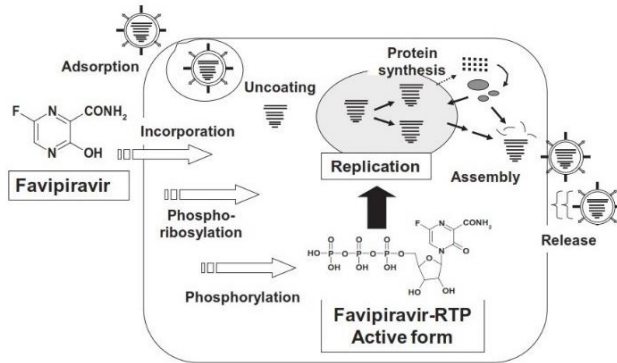
#### **c. Kontraindikasi**

1. Favipiravir tidak boleh digunakan pada wanita hamil.<sup>115</sup>
2. Hipersensitivitas terhadap semua komponen dalam tablet favipiravir.<sup>115</sup>

#### **d. Mekanisme Kerja**

Favipiravir menghambat secara selektif *RNA-dependent RNA polimerase* (RdRp) dari virus influenza. Favipiravir adalah *prodrug* yang mengalami ribosilasi dan fosforilasi intraseluler

serta dikonversi menjadi bentuk ribofuranosil fosfat (favipiravir-RFP) dalam sel dan dikenali sebagai substrat oleh RNA polimerase virus sehingga menghambat aktivitas RNA polimerase dan menghambat proses replikasi virus.<sup>102,103</sup>



Gambar 2. Mekanisme Kerja Favipiravir<sup>102</sup>

### e. Dosis

#### Berdasarkan EUA untuk COVID-19

- 1) Favipiravir harus diberikan per oral. Dosis yang dianjurkan untuk pasien dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang adalah: 1600 mg 2x sehari hari ke-1 dan selanjutnya 600 mg 2x sehari hingga 7 sampai 14 hari pengobatan berdasarkan pertimbangan klinis.
- 2) Pemberian favipiravir sebaiknya tidak lebih dari 14 hari.
- 3) Dosis dan durasi pengobatan dapat diubah sesuai dengan hasil penelitian terbaru.<sup>115</sup>

**Berdasarkan informasi dari IDAI**

Pemberian favipiravir untuk pasien COVID-19 anak mengacu pada dosis anak-anak yang terinfeksi virus Ebola.<sup>123-125</sup>

Berat Badan	Hari ke-1			Hari ke-2 s/d 10
	T <sub>0</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>16</sub>	
10-15 kg	500 mg	500 mg	200 mg	200 mg tiga kali sehari
16-21 kg	800 mg	800 mg	400 mg	400 mg dua kali sehari
22-35 kg	1200 mg	1200 mg	600 mg	600 mg dua kali sehari
36-45 kg	1600 mg	1600 mg	800 mg	800 mg dua kali sehari
46-55 kg	2000 mg	2000 mg	1000 mg	1000 mg dua kali sehari

Catatan:

T: waktu (jam)

Alternatif bila remdesivir tidak tersedia

**f. Peringatan dan Perhatian**

Pemberian favipiravir harus hati-hati pada pasien berikut:

- 1) Penggunaan pada wanita yang berpotensi hamil harus dipastikan dulu hasil uji kehamilan negatif sebelum pengobatan dimulai. Jika terjadi kehamilan saat pengobatan berlangsung, pengobatan harus segera dihentikan.
- 2) Bila favipiravir akan diberikan pada ibu menyusui, diharuskan untuk berhenti menyusui karena metabolit aktif favipiravir dalam bentuk hidrosilat ditemukan dalam air

susu ibu.

- 3) Favipiravir terdistribusi dalam sperma. Jika obat diberikan pada pasien pria, jelaskan risikonya dan instruksikan hal-hal sebagai berikut:
  - a) menggunakan metode kontrasepsi yang paling efektif dengan pasangannya selama dan untuk 7 hari setelah pengobatan berakhir,
  - b) tidak melakukan hubungan seksual dengan wanita hamil.
- 4) Walaupun tidak diketahui hubungan sebab akibatnya, telah dilaporkan terjadinya gejala psikoneurotik seperti perilaku abnormal setelah pemberian favipiravir. Jika diperlukan pengobatan untuk anak dan bayi, perlu dilakukan tindakan pencegahan jika terjadi perilaku abnormal. Karena itu, keluarga harus menjaga atau melakukan upaya lain setidaknya 2 hari bila pengobatannya dilakukan di rumah. Karena gejala serupa terkait dengan ensefalopati influenza telah dilaporkan, maka harus dilakukan tindakan yang sama.
- 5) Pemberian favipiravir harus hati-hati pada pasien gout, memiliki riwayat penyakit gout, serta pasien hiperurisemia karena dapat meningkatkan kadar asam urat dan memperberat gejalanya.
- 6) Pemberian favipiravir pada pasien lanjut usia

perlu dilakukan secara hati-hati disertai dengan pemantauan kondisi secara umum.

- 7) Belum terdapat studi keamanan favipiravir pada anak.
- 8) Pada studi in-vitro, favipiravir menghambat *hERG current* pada  $C_{max}$  3 kali lebih tinggi dibandingkan  $C_{max}$  pada dosis untuk manusia sehingga risiko pemanjangan interval QT pada dosis terapi tidak besar.<sup>115</sup>

**g. Interaksi Obat**

Favipiravir harus digunakan secara hati-hati jika diberikan bersama obat berikut<sup>115</sup>:

Tabel 19. Interaksi Obat Favipiravir

Nama obat	Tanda dan Gejala	Mekanisme dan Faktor Risiko
Pirazinamid	Asam urat darah meningkat. Pada pemberian pirazinamid 1500 mg sekali sehari dan favipiravir 1200 mg/400 mg 2x sehari, kadar asam urat darah adalah 11,6 mg/dL ketika pirazinamid digunakan sendiri, dan 13,9 mg/dL jika digunakan dalam kombinasi dengan favipiravir.	Reabsorpsi asam urat dalam tubulus ginjal secara aditif ditingkatkan.
Repaglinid	Kadar repaglinid dalam darah meningkat, dan reaksi merugikan terhadap repaglinid dapat terjadi.	Penghambatan CYP2C8 meningkatkan kadar repaglinid dalam darah.
Teofilin	Kadar favipiravir dalam darah meningkat, dan reaksi merugikan terhadap favipiravir dapat terjadi.	Interaksi dengan xantin oksidase (XO) meningkatkan kadar favipiravir dalam darah.
Famsiklovir/sulindak	Khasiat famsiklovir/sulindak berkurang.	Penghambatan aldehid oksidase (AO) oleh favipiravir menurunkan

<b>Nama obat</b>	<b>Tanda dan Gejala</b>	<b>Mekanisme dan Faktor Risiko</b>
		bentuk aktif famsiklovir/sulindak dalam darah.
Klorokuin (Substrat CYP2C8)	Potensi interaksi	Kemaknaan klinisnya belum diketahui dengan pasti.
Oseltamivir	Potensi interaksi	Kemaknaan klinisnya belum diketahui dengan pasti.

### **h. Efek Samping**

Pada dosis yang lebih rendah dari dosis yang tertulis dalam posologi, dilaporkan efek yang tidak diinginkan sebagaimana tercantum dalam tabel berikut<sup>115</sup>:

Tabel 20. Efek Samping Favipiravir

	<b>≥1%</b>	<b>0,5-<math>&lt;</math>1%</b>	<b><math>&lt;</math>0,5%</b>
Hipersensitivitas		Ruam	Eksem, pruritus
Hepatik	Peningkatan AST (GOT), ALT (GPT), dan $\gamma$ -GT		Peningkatan ALP dan bilirubin darah
Saluran cerna	Diare (4.79%)	Mual, muntah, sakit perut	Perut tidak nyaman, ulkus duodenum, hematokezia, radang perut
Hematologi	Penurunan jumlah neutrofil dan jumlah leukosit		Peningkatan jumlah sel darah putih dan monosit, serta penurunan jumlah retikulosit

	≥1%	0,5-<1%	<0,5%
Gangguan metabolisme	Peningkatan asam urat dalam darah (4.79%) dan trigliserida	Adanya glukosa dalam urin	Penurunan kadar kalium dalam darah
Saluran napas			Asma, <i>oropharyngal pain</i> , rhinitis, <i>Naso-pharyngitis</i>
Lainnya			Peningkatan kadar kreatinin kinase dalam darah (kreatinin fosfokinase), adanya darah dalam urin, polip tonsil, pigmentasi, <i>dysgeusia</i> , memar, pandangan kabur, sakit pada mata, vertigo, <i>supraventricular extrasystoles</i>

## 2. REMDESIVIR

### Injeksi 100 mg Serbuk Terliofilisasi

#### Status:

**Untuk COVID-19: terdaftar di Amerika Serikat; EUA di Indonesia dan beberapa negara lain; obat uji di beberapa negara lain.**

#### a. Pendahuluan

Remdesivir yang awalnya diteliti sebagai antivirus Ebola ternyata memiliki potensi untuk antivirus lain, antara lain virus SARS-CoV dan

MERS-CoV.

Efektivitas remdesivir pada COVID-19 diketahui dari beberapa uji klinik yang membandingkan dengan perawatan standar. Pada publikasi di *New England Journal of Medicine* menunjukkan bahwa remdesivir efektif mempercepat waktu perbaikan klinis dan menurunkan kematian pada pasien COVID-19 dengan derajat berat tanpa ventilator mekanik atau ECMO.<sup>126</sup>

Selanjutnya, terdapat publikasi uji klinik pada pasien COVID-19 dengan derajat sedang dan berat yang menunjukkan tidak berbeda bermakna terhadap perbaikan klinis antara penggunaan remdesivir 5 hari dibandingkan 10 hari.<sup>127,128</sup>

Hasil uji klinik remdesivir dibandingkan plasebo di Tiongkok menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap perbaikan klinis pada pasien COVID-19 derajat berat.<sup>129</sup>

Selain itu, hasil analisis sementara uji klinik multisenter WHO *Solidarity Trial*<sup>39</sup> yang melibatkan 2.750 subjek dari 30 negara yang mendapatkan remdesivir menunjukkan remdesivir tidak berbeda bermakna menurunkan angka kematian untuk semua derajat keparahan dibandingkan perawatan standar. Adanya perbedaan hasil uji klinik ini dengan uji klinik yang lain kemungkinan karena adanya perbedaan rancangan penelitian dan derajat keparahan pasien.

Berdasarkan berbagai data uji klinik tersebut, beberapa negara memberikan status regulatori remdesivir untuk pengobatan COVID-19, antara lain:

- 1) Badan POM telah menerbitkan EUA sejak tanggal 19 September 2020 untuk obat remdesivir<sup>19</sup>. Izin penggunaan darurat remdesivir untuk mengobati COVID-19, namun hanya untuk pasien dewasa dan remaja (usia 12 tahun atau lebih yang memiliki berat badan 40 kg atau lebih) dan merupakan pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat inap di rumah sakit<sup>130</sup>. Penjelasan lebih lanjut terkait remdesivir dapat dilihat di *fact sheet for health care providers* melalui *website* [pionas.pom.go.id](http://pionas.pom.go.id). Berdasarkan EUA di Amerika Serikat dan Jepang, remdesivir dapat diperikan untuk pasien COVID-19 usia di bawah 12 tahun. Namun, penggunaan remdesivir pada pasien anak harus memperhatikan restriksi sebagai berikut:
  - a) Diberikan dengan pengawasan ketat oleh dokter anak dengan keahlian khusus serta berpengalaman merawat pasien anak dengan COVID-19.
  - b) Diberikan terbatas hanya di rumah sakit yang memiliki dokter spesialis anak yang berpengalaman merawat pasien anak dengan COVID-19 serta memiliki sarana prasaran perawatan pasien dengan kondisi

- berat.
- c) Pasien anak yang akan mendapatkan remdesivir harus terkonfirmasi COVID-19 melalui viral testing positif untuk memastikan pasien benar-benar terkonfirmasi COVID-19.
  - d) Hanya diberikan pada penyakit COVID-19 berat, tidak termasuk kondisi kritis.
  - e) Hanya digunakan untuk remdesivir serbuk liofilisasi.
  - f) Tidak digunakan bersama dengan hidroksiklorokuin, klorokuin, dan lopinavir/ritonavir
  - g) Harus diukur e-GFR sebelum remdesivir digunakan. Tidak boleh diberikan pada e-GFR <30 mL/menit
  - h) Dokter anak harus mendapatkan *informed consent* dari pasien/keluarganya yang khusus menginformasikan hal terkait penggunaan remdesivir pada anak di bawah 12 tahun:
    - i. Belum ada hasil studi klinik penggunaan remdesivir pada anak di bawah 12 tahun, karena saat ini sedang dilakukan.
    - ii. Keamanan, khasiat, atau farmakokinetik remdesivir untuk pengobatan COVID-19 belum dievaluasi pada pasien anak.
    - iii. Dosis remdesivir pada anak ditentukan berdasarkan model *Physiologically-based pharmacokinetics* (PBPK) dan

farmakokinetik orang dewasa sehat.

- 2) Beberapa negara lain juga telah menerbitkan EUA untuk remdesivir, seperti Amerika Serikat<sup>15,16</sup>, Australia<sup>17</sup>, India<sup>18</sup>, Jepang<sup>20</sup>, Kanada<sup>21</sup>, Singapura<sup>22</sup>, dan Uni Eropa<sup>23</sup>.
- 3) Pada tanggal 22 Oktober 2020, diterbitkan persetujuan izin edar remdesivir oleh US-FDA untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak berusia 12 tahun ke atas dengan berat badan minimal 40 kg<sup>24</sup>. Di Amerika Serikat, EUA remdesivir masih berlaku pada penggunaan pasien COVID-19 rawat inap pada anak di bawah usia 12 tahun<sup>24</sup>.

**b. Indikasi:**

Pengobatan untuk pasien terkonfirmasi positif COVID-19 pada orang dewasa dan remaja (usia 12 tahun atau lebih yang memiliki berat badan 40 kg atau lebih) dan merupakan pasien COVID-19 berat yang dirawat inap di rumah sakit. Tingkat keparahan berat dibuktikan dengan saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) ≤94% atau membutuhkan oksigen tambahan dan/atau membutuhkan ventilator atau membutuhkan ECMO.<sup>130</sup>

**Berdasarkan informasi dari IDAI**

Remdesivir diindikasikan pada pasien anak terkonfirmasi COVID-19 klinis berat, COVID-19 konfirmasi dengan *immunocompromised*, dan MIS-C dengan RT PCR positif.<sup>16,52,131-133</sup>

**c. Kontraindikasi:**

Hipersensitivitas terhadap remdesivir.<sup>130</sup>

**Berdasarkan informasi dari IDAI**

Remdesivir dikontraindikasikan pada pasien anak dengan<sup>16,52,131-133</sup>:

- 1) gangguan hepar (ALT  $\geq 5x$  batas atas normal atau ada elevasi ALT yang berkaitan dengan meningkatnya bilirubin direk, alkalik fosfatase, atau INR);
- 2) gangguan ginjal (>28 hari dengan eGFR <30 mL/menit atau neonatus cukup bulan (7-28 hari kehidupan) dengan serum kreatinin bin direk, alkalik fosfatase, atau INR) masing obat dengan keterangan; dan
- 3) tidak ada penyesuaian dosis untuk pasien dengan eGFR >30 mL/menit.

**d. Mekanisme Kerja<sup>130</sup>:**

Remdesivir merupakan prodrug yang dimetabolisme di dalam sel inang untuk membentuk metabolit aktif adenosin trifosfat. Remdesivir trifosfat bekerja sebagai analog adenosin trifosfat (ATP) dan bergabung ke rantai RNA pada SARS-CoV-2. Akibatnya terjadi hambatan enzim RNA-dependent RNA polimerase (RdRp) yang menyebabkan terminasi pembentukan rantai RNA pada saat replikasi RNA virus.

**e. Dosis:**

**Berdasarkan EUA untuk COVID-19:**

- 1) Rekomendasi dosis untuk pasien usia 12 tahun ke atas dan berat badan 40 kg atau lebih, yaitu:
  - a) Hari ke-1 *loading dose* 200 mg IV
  - b) Hari ke-2 dan seterusnya: 100 mg IV 1x

sehari

Pengobatan menggunakan remdesivir setidaknya selama 5 hari dan tidak lebih dari 10 hari.

Tidak ada penyesuaian dosis untuk pasien usia di atas 65 tahun.<sup>130</sup>

- 2) Rekomendasi dosis anak, ditentukan berdasarkan model *physiologically-based pharmacokinetics* (PBPK) dan farmakokinetik orang dewasa sehat.

### **Berdasarkan informasi dari IDAI**

Dosis remdesivir untuk anak adalah sebagai berikut<sup>16,52,131-133</sup>:

- 1) <40 kg: 5 mg/kg IV *loading dose* pada hari ke-1; diikuti 2,5 mg/kg IV tiap 24 jam
- 2) ≥40 kg: 200 mg IV *loading dose* pada hari ke-1; diikuti 100 mg IV tiap 24 jam
- 3) Drip selama 30-120 menit

Durasi pemberian remdesivir untuk pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik atau ECMO diberikan selama 5 hari atau sampai pulang mana yang lebih cepat. Jika belum ada perbaikan maka dapat diberikan sampai 10 hari.

Remdesivir tersedia melalui permintaan khusus untuk anak-anak. Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.

## f. Prosedur Rekonstitusi dan Dilusi Remdesivir

Tabel 21. Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir

<b>Volume Kantong Infus</b>	<b>Lama Infus</b>	<b>Kecepatan Infus</b>
250 mL	30 menit	8,33 mL/menit
	60 menit	4,17 mL/menit
	120 menit	2,08 mL/menit
100 mL	30 menit	3,33 mL/menit
	60 menit	1,67 mL/menit
	120 menit	0,83 mL/menit

Siapkan larutan untuk infus dalam kondisi aseptis dan pada hari yang sama dengan pemberian. Remdesivir harus diperiksa terkait ada/tidaknya partikel kecil dan perubahan warna sebelum administrasi pada pasien. Remdesivir harus dilarutkan dalam 19 mL air steril untuk injeksi (*water for injection/WFI*) dan diencerkan dengan NaCl 0,9% sebelum diberikan melalui infus intravena mulai dari 30 menit hingga 120 menit.<sup>130</sup>

### **Penyiapan larutan infus remdesivir**

#### **Rekonstitusi**

Siapkan sejumlah vial remdesivir dan rekonstitusi remdesivir menggunakan prosedur sebagai berikut:

- Rekonstitusi secara aseptik remdesivir serbuk injeksi terliofilisasi dengan menambahkan 19 mL air steril untuk injeksi (*water for injection*) ke dalam vial menggunakan spuit dan jarum. Buang vial jika *vacuum* tidak menarik WFI ke dalam vial.
- Segera kocok vial selama 30 detik, kemudian diamkan selama 2-3 menit hingga terlihat

larutan jernih.

- Ulangi prosedur ini jika larutan tidak larut seluruhnya.
- Periksa vial untuk memastikan tutup wadah tidak rusak dan tidak ditemukan partikel tidak terlarut di dalam larutan.
- Encerkan segera setelah rekonstitusi.

Dilusi (pengenceran)

Penyiapan larutan injeksi remdesivir harus dilakukan secara aseptis untuk mencegah kontaminasi mikroba karena tidak ada pengawet atau agen bakteriostatik yang ditambahkan ke dalam produk. Penggunaan obat dalam bentuk IV harus diberikan sesegera mungkin setelah disiapkan. Prosedur dilusi remdesivir adalah sebagai berikut:

- Ambil larutan NaCl 0,9% mengacu pada tabel di bawah ini.

Tabel 22. Rekomendasi Prosedur Dilusi Remdesivir<sup>130</sup>

<b>Dosis remdesivir</b>	<b>Volume kantong infus NaCl 0,9%</b>	<b>Volume yang harus diambil dari kantong NaCl 0,9 %</b>	<b>Volume remdesivir rekonstitusi yang dibutuhkan</b>
200 mg (2 vial)	250 mL	40 mL	2 x 20 mL
	100 mL	40 mL	2 x 20 mL
100 mg (1 vial)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

Catatan: 100 mL ditujukan penggunaannya bagi pasien yang memiliki batasan intake cairan, seperti ARDS atau gagal ginjal

- Ambil NaCl 0,9% sesuai dengan ketentuan pada tabel dari kantong infus dan masukkan ke dalam

kantong infus yang akan diberikan kepada pasien.

- Ambil larutan remdesivir terkonstitusi sesuai ketentuan pada tabel dari vial yang sudah disiapkan sebelumnya dan masukkan ke dalam kantong infus yang akan diberikan kepada pasien. Buang sisa larutan remdesivir terkonstitusi di dalam vial.
- Bolak-balikkan kantong infus sebanyak 20 kali untuk mencampurkan larutan. Jangan dikocok.
- Larutan tersebut stabil selama 4 jam dalam suhu ruang (20°-25°C) atau selama 24 jam di dalam refrigerator (2°-8°C) (termasuk waktu yang dibutuhkan sebelum dan selama penyiapan infus remdesivir).

Setelah infus selesai disiapkan, basuh dengan minimal 30 mL NaCl 0,9%.

#### Pembuangan limbah medis

Setiap produk obat atau limbah yang tidak terpakai dibuang sesuai prosedur yang berlaku.<sup>130</sup>

#### **g. Peringatan dan Perhatian:**

Remdesivir belum memiliki data keamanan klinis. Belum ada laporan kejadian tidak diinginkan serius dan tak terduga terkait penggunaan remdesivir.

- 1) Hipersensitivitas, termasuk terkait dengan infus dan reaksi anafilaksis dengan gejala, seperti hipotensi, hipertensi, takikardia, bradikardia, hipoksia, demam, *dyspnea*, bersin, angioderma, ruam, mual, muntah, diaphoresis, dan menggigil.

- 2) Kejadian peningkatan transaminase muncul pada studi uji klinik, termasuk pada subjek sehat dan pasien COVID-19.
  - a) Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan ALT  $\geq 5$  kali nilai batas atas normal *baseline*.
  - b) Hentikan pemberian remdesivir pada pasien yang memiliki:
    - i. ALT 5 kali nilai batas atas normal selama pemberian remdesivir ATAU
    - ii. peningkatan ALT disertai dengan gejala inflamasi ginjal atau peningkatan bilirubin konjugasi, alkalin fosfatase, atau *international normalized ratio* (INR).
- 3) Gangguan ginjal

Ditemukan toksisitas ginjal berat pada penelitian menggunakan tikus dan monyet. Selain itu, remdesivir mengandung betadex sulfobutil eter sodium yang terakumulasi pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Sebelum diberikan remdesivir, nilai eGFR pasien harus diketahui terlebih dahulu. Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan nilai eGFR  $< 30$  mL/min.
- 4) Kehamilan dan menyusui
  - a) Belum ada data keamanan penggunaan remdesivir pada ibu hamil. Tidak didapatkan data yang cukup jelas berdasarkan studi pada hewan. Remdesivir tidak boleh diberikan kepada ibu hamil kecuali kondisi

secara klinis membutuhkan pengobatan remdesivir. Wanita yang berpotensi hamil harus menggunakan kontrasepsi saat pengobatan.<sup>2</sup>

- b) Belum ada data keamanan penggunaan remdesivir pada ibu menyusui (remdesivir dapat tersekresi di ASI) atau efek pada bayi yang menyusui. Pada studi menggunakan hewan, metabolit analog nukleosida (GS-44152) terdeteksi pada anak tikus dengan induk yang diberi remdesivir.<sup>130</sup>

#### **h. Interaksi Obat:**

- 1) Pengurangan aktivitas antivirus pemberian bersama klorokuin atau hidrosiklorokuin, berdasarkan data *in-vitro* yang menunjukkan efek antagonis klorokuin dan hidrosiklorokuin terhadap aktivasi metabolik dan aktivitas antivirus oleh remdesivir.
- 2) Remdesivir merupakan substrat esterase di plasma dan jaringan, juga substrat dari CYP2C8, CYP2D6, dan CYP3A4, serta OATP1B1 dan transporter P-gp. Inhibitor kuat dari enzim-enzim tersebut dapat meningkatkan kadar remdesivir. Penggunaan senyawa penginduksi kuat (misal: rifampisin) tidak direkomendasikan karena dapat mengurangi kadar remdesivir dalam plasma.
- 3) Deksametason merupakan senyawa penginduksi CYP3A dan P-gp tingkat sedang. Deksametason diperkirakan tidak memiliki efek

yang signifikan secara klinis terhadap remdesivir karena antivirus ini memiliki rasio ekstraksi di hati yang sedang-tinggi dan hanya digunakan dalam durasi singkat untuk pengobatan COVID-19.

- 4) Remdesivir merupakan inhibitor CYP3A4, OATP1B1, dan OATP1B3. Remdesivir dapat meningkatkan kadar plasma obat yang merupakan substrat ketiga enzim tersebut, sehingga direkomendasikan untuk pemberian obat tersebut 2 jam setelah remdesivir.
- 5) Remdesivir menginduksi CYP1A2 dan berpotensi pula menginduksi CYP3A. Pemberian bersama dengan substrat kedua enzim tersebut dengan indeks terapi sempit dapat mengurangi efikasi obat-obatan tersebut.<sup>130</sup>

**i. Efek samping:**

- 1) Terjadi efek peningkatan transaminase pada uji klinik dengan subjek sehat.
- 2) Mual
- 3) Tabel di bawah merupakan tabulasi efek samping yang muncul pada penggunaan remdesivir dengan keterangan:
  - a) sangat sering ( $\geq 1/10$ );
  - b) sering ( $\geq 1/100$  hingga  $< 1/10$ );
  - c) jarang ( $\geq 1/1000$  hingga  $< 1/100$ );
  - d) sangat jarang ( $\geq 1/10000$  hingga  $< 1/1000$ ).

Tabel 23. Efek Samping Remdesivir<sup>130</sup>

<b>FREKUENSI</b>	<b>EFEK SAMPING</b>
<b>GANGGUAN PADA SISTEM IMUN</b>	
Sangat jarang	hipersensitivitas
<b>GANGGUAN PADA SISTEM SARAF</b>	
Sering	Sakit kepala
<b>GANGGUAN PADA SISTEM PENCERNAAN</b>	
Sering	Mual
<b>GANGGUAN PADA SISTEM HEPATOBILIARY</b>	
Sangat sering	Peningkatan transaminase
<b>GANGGUAN PADA KULIT DAN JARINGAN SUBKUTAN</b>	
Sering	Ruam
<b>KOMPLIKASI PROSEDURAL</b>	
Sangat jarang	Reaksi terkait infus

### 3. OSELTAMIVIR

#### **Kapsul 75 mg**

#### **Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa negara lain; obat uji untuk COVID-19.**

#### **a. Pendahuluan**

Osetamivir sebagai penghambat neuraminidase diketahui efektif melawan pandemi influenza A dan B dan merupakan obat lini pertama yang umum digunakan sebagai antiviral di beberapa rumah sakit. Hasil *post-hoc* analisis uji klinik acak label terbuka yang dilakukan pada pasien usia >1 tahun dengan *influenza like illness* yang positif coronavirus (tidak termasuk SARS-CoV-2) menunjukkan pulih lebih cepat ketika osetamivir ditambahkan pada pengobatan standar

dibandingkan dengan pengobatan standar saja. Hal ini mungkin dianggap relevan untuk manajemen perawatan COVID-19.<sup>134</sup>

Potensi oseltamivir untuk COVID-19 diketahui juga dari studi *in-vitro*, *in-vivo*, dan laporan kasus di Tiongkok. Melalui analisis *in-silico*, ditemukan bahwa asam karboksilat oseltamivir lebih baik mengikat situs aktif 3CLpro secara efektif, tetapi efek penghambatannya tidak kuat. Hasil studi lebih lanjut, ditemukan bahwa oseltamivir tidak efektif melawan SARS-CoV-2 secara *in-vitro* dan laporan kasus pada 72 pasien COVID-19, oseltamivir tidak efektif memperbaiki gejala dan tidak memperlambat perkembangan penyakit.<sup>82</sup>

Menurut *Massachusetts General Hospital (MGH) COVID-19 Treatment Guideline*, oseltamivir tidak direkomendasikan untuk diberikan karena tingkat ko-infeksi influenza pada pasien COVID-19 cukup rendah.<sup>135</sup>

NIH *COVID-19 Treatment Guidelines* menyatakan bahwa pasien rawat inap yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2, influenza, atau keduanya (ko-infeksi), perlu mendapatkan pengobatan dengan oseltamivir secepatnya tanpa menunggu hasil positif infeksi influenza. Jika terkonfirmasi positif COVID-19 dan tidak terdiagnosis terinfeksi influenza (dari spesimen saluran pernapasan bagian atas), oseltamivir dihentikan pada pasien yang tidak diintubasi. Pada pasien yang diintubasi, oseltamivir dilanjutkan sampai diperoleh hasil

negatif influenza menggunakan saluran pernapasan bagian bawah.<sup>36</sup>

Beberapa uji klinik oseltamivir terhadap COVID-19 masih berlangsung saat ini di beberapa negara dan hasilnya belum terpublikasi.<sup>136</sup>

**b. Indikasi:**

Pengobatan influenza

- 1) Digunakan pada dewasa dan anak usia 1 tahun atau lebih yang mengalami gejala influenza, saat virus influenza sedang mewabah dalam komunitas.
- 2) Manfaat terlihat bila pengobatan dimulai dalam 2 hari sejak munculnya gejala.
- 3) Indikasi didasarkan pada studi klinik influenza yang terjadi secara alami dengan infeksi utama adalah influenza A.<sup>137</sup>

Pencegahan influenza

- 1) Pencegahan pasca paparan pada dewasa dan remaja usia 13 tahun atau lebih setelah berinteraksi dengan pasien influenza saat virus influenza sedang mewabah di komunitas.
- 2) Penetapan penggunaan oseltamivir untuk pencegahan ditetapkan berdasarkan kondisi dan populasi kasus yang membutuhkan perlindungan, pada situasi pengecualian (seperti ketidaksesuaian penyakit dengan ketersediaan vaksin dan keadaan pandemi), pencegahan sementara dapat dipertimbangkan.
- 3) Oseltamivir bukan pengganti vaksin influenza.

- 4) Penggunaan antivirus untuk pengobatan dan pencegahan influenza harus ditetapkan berdasarkan rekomendasi pemerintah dengan mempertimbangkan keberagaman epidemiologi dan dampak penyakit pada wilayah geografi dan populasi pasien yang berbeda.<sup>137</sup>

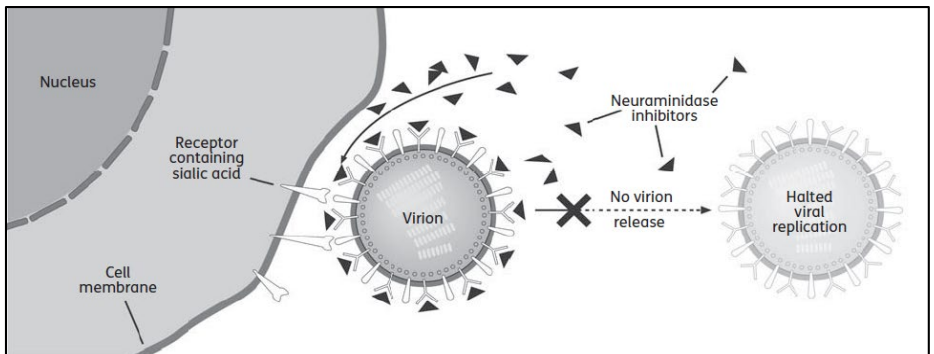
**Berdasarkan informasi dari IDAI**

Diberikan pada pasien anak terkonfirmasi COVID-19, jika dicurigai ada koinfeksi dengan influenza.<sup>32</sup>

**c. Kontraindikasi:**

Hipersensitivitas terhadap oseltamivir fosfat dan zat tambahan lain.<sup>137</sup>

**d. Mekanisme Kerja:**



Gambar 3. Mekanisme Kerja Oseltamivir<sup>138</sup>

Oseltamivir fosfat adalah *pro-drug* dari oseltamivir karboksilat (OC) yang merupakan inhibitor selektif dan poten dari enzim neuraminidase virus Influenza A dan B, sehingga menghambat infeksi virus influenza dan replikasi virus *in-vitro*. Enzim neuraminidase virus berperan penting dalam pelepasan partikel virus yang baru

terbentuk dari sel yang terinfeksi dan penyebarluasan penularan virus.<sup>137,138</sup>

**e. Dosis**

**Sebagai indikasi utama obat terdaftar**

Pengobatan influenza<sup>137</sup>

Pengobatan dilakukan sesegera mungkin dalam 2 hari sejak munculnya gejala.

Dosis dewasa dan anak  $\geq 13$  tahun: 75 mg 2x sehari selama 5 hari.

Dosis anak 1-12 tahun disesuaikan dengan berat badan sebagai berikut:

<b>Berat Badan</b>	<b>Rekomendasi dosis</b>
$\leq 15$ kg	30 mg 2x sehari
$>15$ kg hingga 23 kg	45 mg 2x sehari
$>23$ kg hingga 40 kg	60 mg 2x sehari
$>40$ kg	75 mg 2x sehari

Pengobatan influenza pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal<sup>137</sup>

<b>Klirens Kreatinin</b>	<b>Rekomendasi dosis</b>
$>30$ (mL/menit)	75 mg 2x sehari
$>10$ - $\leq 30$ (mL/menit)	30 mg 2x sehari atau 30 mg suspensi 2x sehari
$\leq 10$ (mL/menit)	Tidak direkomendasikan
Pasien dialisis	Tidak direkomendasikan

Pencegahan influenza<sup>137</sup>

<b>Klirens Kreatinin</b>	<b>Rekomendasi dosis</b>
$>30$ (mL/menit)	75 mg 2x sehari
$>10$ - $\leq 30$ (mL/menit)	75 mg 2x sehari atau 30 mg suspensi 2x sehari
$\leq 10$ (mL/menit)	Tidak direkomendasikan

<b>Klirens Kreatinin</b>	<b>Rekomendasi dosis</b>
Pasien dialisis	Tidak direkomendasikan

**Dosis untuk obat uji COVID-19<sup>32</sup>**

Derajat ringan, sedang, atau berat: Oseltamivir 75 mg/12 jam/oral selama 5-7 hari.

**Berdasarkan informasi dari IDAI**

Dosis oseltamivir pada pasien anak terkonfirmasi COVID-19 adalah sebagai berikut<sup>32</sup>:

- 1) Di bawah 1 tahun: 3 mg/kg/dosis setiap 12 jam
- 2) 1 tahun:
  - a) BB <15 kg : 30 mg tiap 12 jam
  - b) BB 15-23 kg : 45 mg tiap 12 jam
  - c) BB 23-40 kg : 60 mg tiap 12 jam
  - d) BB >40 kg : 75 mg tiap 12 jam

**f. Peringatan dan Perhatian<sup>137</sup>**

- 1) Belum ada bukti manfaat dan keamanan oseltamivir untuk:
  - a) pencegahan influenza pada anak <12 tahun,
  - b) pengobatan dan pencegahan influenza pada pasien gangguan sistem imun,
  - c) pengobatan influenza pada pasien jantung kronis dan/atau gangguan pernapasan.
- 2) Kasus anafilaksis dan reaksi kulit serius termasuk *toxic epidermal necrolysis*, *Steven Johnson's Syndrome* dan eritema multiformis dilaporkan pada pemantauan pasca pemasaran. Hentikan pemberian oseltamivir bila terjadi reaksi hipersensitivitas serius.

**g. Interaksi Obat<sup>137</sup>:**

- 1) Tidak diperlukan penyesuaian dosis bila diberikan bersama probenesid pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik.
- 2) Tidak terdapat interaksi farmakokinetik dengan amoksisilin.
- 3) Hati-hati pemberian bersama obat dengan indeks terapi sempit (klorpropamid, metotreksat, fenilbutazon).

**h. Efek Samping<sup>137</sup>:**

Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah mual, muntah, nyeri abdomen, epistaksis, gangguan pendengaran, dan konjungtivitis.

**B. ANTIINFLAMASI**

**1. TOSILIZUMAB**

**Injeksi 162 mg/0,9 ml (sc)**

**Infus 20 mg/ml (iv)**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa negara; obat uji untuk COVID-19 di Indonesia, India, dan Tiongkok.**

**a. Pendahuluan**

Tosilizumab adalah obat rematik (antagonis IL-6) yang diteliti sebagai obat uji untuk COVID-19 di Tiongkok<sup>48</sup>, India<sup>76</sup>, dan Indonesia.<sup>32</sup>

Berbagai studi retrospektif telah dilakukan untuk menilai efikasi dan keamanan tosilizumab pada pasien COVID-19 dengan gejala berat. Studi tersebut menunjukkan bahwa pemberian

tosilizumab dapat memberikan manfaat seperti penurunan mortalitas<sup>139-141</sup> atau penggunaan ventilator mekanik.<sup>139</sup>

Meskipun hasil tersebut di atas menggembirakan, tetapi hasil dari studi observasional ini tidak cukup kuat untuk menarik kesimpulan mengenai efikasi dan keamanan, sehingga masih diperlukan konfirmasi dengan uji klinik acak.

Inovator obat tosilizumab juga melakukan uji klinik fase III RCT untuk menilai khasiat dan keamanan tosilizumab pada pasien COVID-19. Studi COVACTA<sup>142</sup> yang dilakukan di Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa menunjukkan bahwa pemberian tosilizumab tidak memberikan manfaat yang signifikan dalam hal perbedaan status klinis, tingkat mortalitas, dan *ventilator-free days*, sedangkan studi EMPACTA<sup>143</sup> yang dilakukan pada subjek minoritas di Amerika Serikat, Afrika Selatan, Kenya, Brazil, Meksiko, dan Peru pada 389 pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat inap di rumah sakit menunjukkan hal yang sebaliknya. Studi ini menunjukkan bahwa pemberian tosilizumab bersama terapi standar dapat mengurangi progresivitas penyakit ke arah penggunaan ventilator mekanik atau kematian pada hari ke-28 dibandingkan dengan pemberian plasebo bersama terapi standar (12,2% vs 19,32%; HR=0,56). Sementara untuk lama rawat inap, peningkatan status klinis, dan tingkat mortalitas,

tosilizumab tidak berbeda bermakna dengan plasebo.

*The Indonesian Rheumatoid Association*<sup>144</sup> memberikan beberapa rekomendasi terkait penggunaan tosilizumab pada kasus COVID-19 sebagai berikut:

- 1) Dilakukan pengumpulan data dan kajian pada pasien COVID-19 yang menerima terapi tosilizumab secara nasional.
- 2) Dilakukan pemeriksaan skrining pra pemberian dan pasca pemberian tosilizumab dan evaluasi efek samping secara hati-hati, terutama terhadap risiko reaktivasi TB atau koinfeksi lain.
- 3) Dilakukan pemberian infus tosilizumab sesuai protokol yang baku.
- 4) Keputusan klinis terkait pemberian tosilizumab pada kasus COVID-19 perlu didiskusikan dalam tim multidisiplin dan perlu kolaborasi dengan dokter spesialis penyakit dalam atau dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi.

## **b. Indikasi**

### **Sebagai Obat Terdaftar**

#### **1) *Rheumatoid Arthritis (RA) (injeksi intravena dan subkutan)***

Tosilizumab kombinasi dengan metotreksat (MTX) diindikasikan untuk penanganan RA sedang hingga berat untuk pasien dewasa yang kurang memiliki respon atau intoleran

terhadap terapi dengan satu atau lebih *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) atau antagonis *tumour necrosis factor* (TNF). Pada pasien tersebut, tosilizumab dapat diberikan dalam bentuk tunggal jika intoleran atau tidak dapat diberikan MTX, DMARD, anti TNF dan obat RA lainnya. Tosilizumab diketahui dapat menghambat kerusakan sendi yang diperiksa menggunakan X-ray dan meningkatkan fungsi fisik jika diberikan bersama MTX.<sup>145</sup>

**2) *Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) (injeksi intravena)***

Tosilizumab digunakan untuk penanganan pJIA aktif pada pasien usia 2 tahun atau lebih yang memiliki respon rendah terhadap MTX karena kurangnya efikasi atau adanya toksisitas, serta menerima standar pengobatan dengan/tanpa NSAID, dengan/atau tanpa kortikosteroid dosis rendah, dan dengan/tanpa MTX.<sup>145</sup>

**3) *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) (injeksi intravena)***

Tosilizumab diindikasikan untuk sJIA aktif pada pasien usia 2 tahun atau lebih yang memiliki respon rendah terhadap MTX atau NSAID atau kortikosteroid sistemik.

**Sebagai Obat Uji untuk COVID-19**

Tosilizumab dapat diberikan secara intravena atau subkutan untuk pasien COVID-19 berat dengan kecurigaan hiperinflamasi.<sup>32</sup>

### **Berdasarkan rekomendasi IDAI**

- 1) Pasien anak terkonfirmasi COVID-19 gejala berat atau MIS-C yang refrakter dengan terapi standar; ATAU
- 2) pasien anak terkonfirmasi COVID-19 gejala berat atau MIS-C dengan peningkatan IL-6.<sup>146-148</sup>

### **c. Kontraindikasi**

- 1) Hipersensitivitas terhadap tosilizumab;
- 2) Infeksi berat dan aktif.<sup>145</sup>

### **Berdasarkan rekomendasi IDAI**<sup>146-148</sup>

Kontraindikasi relatif, adanya infeksi aktif pada pasien anak.

### **d. Mekanisme Kerja**<sup>145</sup>

Tosilizumab adalah suatu immunosupresan yang digunakan terutama untuk pengobatan rheumatoid arthritis dan *juvenile idiopathic arthritis*. Tosilizumab merupakan rekombinan antibodi monoklonal humanized kelas IgG1 yang bekerja terhadap reseptor IL-6 (sebagai antagonis IL-6).

Badai sitokin adalah respons sistem kekebalan tubuh yang berlebihan akibat infeksi maupun penyebab lain yang ditandai dengan pelepasan sitokin yang tidak terkontrol yang menyebabkan inflamasi sistemik dan kerusakan multi-organ. Beberapa studi yang menganalisis karakteristik klinis pasien COVID-19 secara konsisten menunjukkan penurunan jumlah limfosit yang signifikan pada pasien pneumonia serta peningkatan tajam sebagian besar sitokin, antara

lain IL-6. Pada pasien COVID-19, kadar IL-6 meningkat tajam dan berperan dalam induksi diferensiasi limfosit B dan produksi antibodi, serta proliferasi dan diferensiasi limfosit T. Badai sitokin pada COVID-19 dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, terjadi pemindahan cairan dan sel darah ke dalam alveolus, yang mengakibatkan ARDS hingga kematian. Dengan demikian, menghambat kerja IL-6 merupakan salah satu terapi potensial untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia berat atau kritis.

Transduksi sinyal sel oleh IL-6 diinisiasi dengan ikatan antara IL-6 dengan reseptornya, IL-6R, yang kemudian membentuk kompleks dengan protein membran sel. Reseptor IL-6 (IL-6R) memiliki dua bentuk, yaitu membrane bound IL-6R (mIL-6R) dan soluble IL-6R (sIL-6R). Tosilizumab merupakan antibodi monoklonal penghambat kompetitif IL-6 dengan cara berikatan secara spesifik dengan mIL-6R dan sIL-6R.

#### **e. Dosis**

##### **Sebagai obat terdaftar**

##### **1) *Rheumatoid Arthritis (RA) (injeksi intravena dan subkutan)*<sup>145</sup>**

##### **Regimen dosis intravena**

Dosis yang direkomendasikan untuk dewasa adalah 8 mg/kg tiap 4 minggu dalam bentuk infus IV. Obat ini dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi dengan MTX dan/atau

DMARDs. Untuk pasien dengan berat badan lebih dari 100 kg, dosis maksimal adalah 800 mg per infus.

**Regimen dosis subkutan**

Dosis yang direkomendasikan untuk dewasa adalah 162 mg sekali tiap minggu. Obat ini dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi dengan MTX dan/atau DMARDs.

**2) *Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) (injeksi intravena)***<sup>145</sup>

Dosis yang direkomendasikan adalah 10 mg/kg untuk pasien dengan berat badan kurang dari 30 kg, dan 8 mg/kg untuk pasien dengan berat 30 kg atau lebih, sekali tiap empat minggu dalam bentuk infus intravena. Perubahan dosis harus didasarkan pada perubahan berat badan pasien. Tosilizumab dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi dengan MTX dan/atau DMARDs.

**3) *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) (injeksi intravena)***<sup>145</sup>

Dosis yang direkomendasikan adalah 12 mg/kg untuk pasien dengan berat badan kurang dari 30 kg, dan 8 mg/kg untuk pasien dengan berat 30 kg atau lebih, sekali tiap empat minggu dalam bentuk infus intravena. Perubahan dosis harus didasarkan pada perubahan berat badan pasien. Tosilizumab dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi dengan MTX dan/atau

DMARDs.

**Instruksi Dosis Khusus**<sup>145</sup>

- Penggunaan pada anak: Keamanan dan khasiat tosilizumab pada anak dengan kondisi selain pJIA belum diketahui. Keamanan dan khasiat pada pasien sJIA di bawah usia 2 tahun belum diketahui.
- Penggunaan pada geriatri: Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien usia lebih dari 65 tahun.
- Gangguan ginjal: Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal ringan. Penggunaan tosilizumab pada pasien dengan gangguan ginjal sedang dan berat belum diketahui. Fungsi ginjal harus dimonitor secara ketat pada pasien dengan kondisi tersebut.
- Gangguan hati: Keamanan dan khasiat tosilizumab pada pasien dengan gangguan hati belum diketahui. Oleh karena itu, tidak ada rekomendasi dosis untuk kondisi tersebut.

**Sebagai Obat Uji untuk COVID-19**<sup>32</sup>

Tosilizumab diberikan dengan dosis 8 mg/kgBB (maksimal 800 mg) per dosis, diberikan 2 kali, dengan interval 12 jam. Dosis kedua diberikan jika terjadi perburukan gejala klinik atau tidak ada perbaikan.

Untuk pasien anak, dosis tosilizumab untuk anak dengan berat <30 kg adalah 12 mg/kgBB per dosis intravena dosis tunggal. Bagi anak dengan berat 30 kg atau lebih, dosisnya 8 mg/kgBB per dosis

(maksimal 800 mg) IV. Dosis tunggal dapat diulang 12-24 jam kemudian jika tidak ada perbaikan klinis.

Penggunaan tosilizumab memerlukan perhatian khusus, sehingga dianjurkan untuk mengikuti petunjuk dalam informasi produk yang dapat diakses pada *website* [pionas.pom.go.id](http://pionas.pom.go.id).

**Berdasarkan rekomendasi IDAI<sup>146-148</sup>**

- 1) Dosis tosilizumab yang digunakan pada pasien anak, yaitu:
  - a) *Infant*: 8 mg/kgBB/dosis IV, dosis tunggal
  - b) BB <30 kg: 12 mg/kgBB/dosis IV dosis tunggal
  - c) BB >30 kg: 8 mg/kgBB IV
- 2) Dosis maksimum 800 mg.
- 3) Dosis tunggal, dapat diulang 12-24 jam kemudian jika kondisi pasien tidak ada perbaikan.
- 4) Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.

**f. Peringatan dan Perhatian<sup>145</sup>:**

- 1) Infeksi serius  
Tosilizumab tidak boleh diberikan selama ada infeksi aktif, termasuk infeksi terlokalisasi. Jika terjadi infeksi yang serius, infeksi oportunistik atau sepsis, hentikan pemberian tosilizumab sampai infeksi tersebut dapat diatasi.
- 2) Perforasi saluran cerna

Berikan tosilizumab dengan hati-hati pada pasien yang punya peningkatan risiko untuk terjadinya perforasi saluran cerna, misalnya sebagai komplikasi dari divertikulitis.

3) Tuberkulosis

Pasien tersebut harus diobati dulu dengan terapi standar anti-TB sebelum diberi tosilizumab.

4) Hepatotoksisitas

Monitor pasien untuk tanda dan gejala kerusakan hati. Sesuaikan dosis atau hentikan tosilizumab jika fungsi hati yang abnormal menetap atau memburuk atau jika muncul tanda dan gejala klinik penyakit hati.

5) Pemantauan laboratorium

Dianjurkan karena ada kemungkinan terjadi perubahan terkait obat pada neutrofil, platelet, lipid dan fungsi hati.

6) Reaksi hipersensitivitas

Termasuk anafilaksis dan kematian telah terjadi.

7) Vaksin hidup

Hindarkan penggunaan bersama tosilizumab.

**Penggunaan pada kehamilan**

Berdasarkan data hewan, dapat membahayakan fetus.

**Penggunaan pada laktasi**

Hentikan obat atau laktasi dengan mempertimbangkan kepentingan obat untuk ibu

### **Instruksi Khusus**

- 1) Penggunaan pada anak: data khasiat dan keamanan belum ditetapkan untuk penggunaan pada anak <2 tahun dengan pJIA atau sJIA.
- 2) Gangguan fungsi ginjal: tidak ada penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan. Belum ada penelitian penggunaan tosilizumab untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal sedang hingga berat. Fungsi ginjal harus dimonitor selama penggunaan obat ini.
- 3) Gangguan fungsi hati: belum ada data khasiat dan keamanan tosilizumab untuk pasien dengan gangguan fungsi hati sehingga tidak direkomendasikan untuk pemberian obat ini pada pasien dengan gangguan fungsi hati.

### **g. Interaksi Obat**

#### **Interaksi dengan substrat CYP450<sup>145</sup>:**

CYP450 dalam hati ditekan oleh infeksi dan inflamasi, termasuk oleh sitokin seperti IL-6. Hambatan IL-6 pada pasien RA yang diobati dengan tosilizumab dapat mengembalikan aktivitas CYP450 ke level yang lebih tinggi sehingga meningkatkan metabolisme obat yang merupakan substrat dari CYP450. Studi in vitro menunjukkan bahwa tosilizumab dapat mempengaruhi ekspresi dari berbagai enzim CYP, termasuk CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 dan 3A4. Efeknya pada CYP2C8 dan transporter tidak diketahui. Studi in vivo

dengan omeprazol yang dimetabolisme oleh CYP2C19 dan 3A4, dan simvastatin, yang dimetabolisme oleh CYP3A4, menunjukkan penurunan kadar sampai 28% dan 57%, berturut-turut, satu minggu setelah tosilizumab dosis tunggal.

Efek tosilizumab pada enzim CYP dapat relevan secara klinik untuk substrat CYP450 dengan indeks terapi sempit, yang dosisnya harus disesuaikan secara individual.

Pemberian awal atau penghentian tosilizumab pada pasien yang diobati dengan obat indeks terapi sempit ini harus dilakukan pemantauan terapi dari efek (misalnya warfarin) atau kadar obat (misalnya siklosporin atau teofilin) dan dosis obat tersebut harus disesuaikan jika perlu. Pemberian tosilizumab bersama obat substrat CYP 3A4 harus dilakukan dengan hati-hati karena penurunan efek obat yang tidak diinginkan, misalnya untuk kontrasepsi oral, lovastatin, atorvastatin dsb. Efek tosilizumab terhadap aktivitas enzim CYP450 dapat menetap selama berminggu-minggu setelah terapi dihentikan.

**h. Efek Samping:**

Ringkasan efek samping yang muncul pada pasien yang diberi tosilizumab adalah sebagai berikut:

Tabel 24. Efek Samping Tosilizumab<sup>145</sup>

<b>Sistem Organ</b>	<b>Sangat Umum</b>	<b>Umum</b>	<b>Tidak Umum</b>
Infeksi dan infestasi	Infeksi saluran napas atas	Selulitis, pneumonia, herpes simplex di mulut, herpes zoster	Diverkulitis
Gangguan saluran cerna		Nyeri abdomen, ulkus di mulut, gastritis	Stomatitis, ulkus lambung
Gangguan kulit dan subkutan		Ruam, pruritus, urtikaria	
Gangguan sistem saraf		Sakit kepala, pusing	
Investigasi		Peningkatan transaminase hati, peningkatan berat badan	Peningkatan bilirubin total
Gangguan vaskular		Hipertensi	
Gangguan darah dan sistem limfatik		Leukopenia, neutropenia	
Gangguan metabolisme dan nutrisi		Hiperkolesterolemia	Hipertrigliserid
Gangguan umum dan di tempat pemberian obat		Udem perifer, reaksi hipersensitivitas, reaksi di tempat injeksi	
Gangguan nafas, dada dan mediastinal		Batuk, dispnea	
Gangguan mata		Konjungtivitis	
Gangguan ginjal			Batu ginjal

## **2. DEKSAMETASON**

**Tablet 0,5 mg, 0,75 mg**

**Injeksi 0,5 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6,5 mg/ml**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa negara; obat uji untuk COVID-19.**

### **a. Pendahuluan**

Pada 17 Juli 2020, terdapat 8 RCT (7.184 pasien) yang mengevaluasi kortikosteroid sistemik dibandingkan dengan perawatan biasa untuk pengobatan COVID-19. Tujuh diantara studi tersebut melaporkan data kematian berdasarkan subkelompok keparahan penyakit, sedangkan satu studi, GLUCOVID, tidak melaporkan data kematian. Penggunaan kortikosteroid transdermal atau secara inhalasi tidak dinilai, demikian juga regimen dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang, atau sebagai profilaksis.<sup>149</sup>

Enam studi menilai kortikosteroid sistemik hanya pada pasien kritis, sedangkan pada studi RECOVERY, yang mengikutsertakan subjek pasien COVID-19 rawat inap melaporkan data mortalitas berdasarkan subkelompok. Hasil analisis subkelompok dari studi RECOVERY menunjukkan bahwa efek kortikosteroid bervariasi sebagai fungsi dari derajat bantuan pernapasan pada saat randomisasi. Efek subkelompok dari studi RECOVERY, yang merupakan studi terbesar, cukup dapat dipercaya untuk WHO memberikan

rekomendasi yang terpisah untuk COVID-19 dengan derajat berat dan tidak berat.<sup>149</sup>

Dari 7 studi yang melaporkan data mortalitas, studi RECOVERY merandomisasi 6.425 pasien rawat inap di Inggris 1:2 (2.104 pasien menerima deksametason dan perawatan biasa, dan 4321 pasien menerima perawatan biasa saja). Pada saat randomisasi, 16% (1.007 pasien) menggunakan ventilator mekanis invasif atau ECMO, 60% (3.883 pasien) menerima hanya oksigen (dengan atau tanpa ventilator non-invasif) dan 24% (1.535 pasien) tidak menerima keduanya.<sup>14</sup>

Kortikosteroid yang digunakan adalah deksametason 6 mg sekali sehari (oral atau IV) selama 7–10 hari (studi RECOVERY), deksametason 20 mg sehari (IV) selama 5 hari, diikuti dengan 10 mg sehari (IV) selama hari (studi CoDEX), hidrokortison 10 mg tiap 6 jam (IV) 7-10 hari (2 studi), dan prednison 40 mg sehari (oral) 7-10 hari (1 studi).<sup>149</sup>

Hasil dari studi RECOVERY adalah mortalitas pada hari ke-28 pada pasien kritis yang mendapat ventilator mekanik invasif atau ECMO (29,3% vs 41,4%; RR=0,64; 95% CI=0,51%-0,81%), pada pasien gejala berat yang hanya mendapat oksigen dengan atau tanpa ventilator non-invasif (23,3% vs 26,2%; RR=0,82; 95% CI=0,72%-0,94%), sedangkan pada pasien yang tidak mendapat oksigen tambahan (gejala tidak berat) (17,8% vs 14,0%; RR=1,19; 95% CI=0,91%-1,55%). Hal ini

menunjukkan kortikosteroid menurunkan tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 dengan gejala berat hingga kritis, namun tidak efektif pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang.<sup>14</sup>

Hasil dari studi CoDEX adalah dari 299 pasien COVID-19 dengan gejala sedang atau berat yang dirandomisasi 1:1 (151 pasien mendapat kortikosteroid bersama perawatan biasa dan 148 pasien mendapat perawatan biasa saja), kortikosteroid meningkatkan hari bebas ventilator dari 4,0 hari menjadi 6,6 hari ( $p = 0,04$ ) selama 28 hari pertama.<sup>150</sup>

Berdasarkan bukti-bukti tersebut, WHO<sup>149,151</sup> dan EMA<sup>38</sup> merekomendasikan penggunaan kortikosteroid sistemik untuk pasien COVID-19 dengan gejala berat hingga kritis dan tidak merekomendasikan penggunaan kortikosteroid sistemik untuk pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang.

Rekomendasi tersebut kurang jelas untuk populasi pasien yang tidak diteliti, misalnya pasien anak, pasien tuberkulosis, pasien dengan *immunocompromised*. Untuk pasien yang merupakan kontraindikasi kortikosteroid, misalnya pasien dengan diabetes mellitus atau *immunocompromised*, penggunaan kortikosteroid jangka pendek ini dapat dipertimbangkan jika memang diperlukan untuk pengobatan COVID-19 dengan gejala berat hingga kritis.<sup>149</sup>

Perlu diingat bahwa kortikosteroid memiliki harga yang terjangkau, mudah diperoleh, mudah digunakan, serta digunakan dalam jangka pendek (7-10 hari) sehingga cukup aman. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah kortikosteroid tidak boleh diberikan pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang meskipun dirawat inap di rumah sakit. Akan tetapi, jika pasien COVID-19 dengan gejala tersebut kondisinya memburuk, kortikosteroid sistemik ini dapat diberikan. Perlu konsiderasi dokter penanggung jawab jika pasien COVID-19 memiliki gejala ringan hingga sedang, namun terdapat pneumonia.<sup>149</sup>

Hingga saat ini, rekomendasi penggunaan deksametason untuk COVID-19 tercantum dalam panduan penanganan COVID-19 di beberapa negara, di antaranya Australia<sup>65</sup>, Inggris<sup>74</sup>, India<sup>76</sup>, Tiongkok<sup>48</sup>, Indonesia<sup>32</sup>, Jepang<sup>59</sup>, dan Kanada<sup>66</sup> dengan status sebagai obat uji.

## **b. Indikasi**

### **Sebagai Obat Terdaftar**

- 1) Gangguan endokrin;
- 2) penyakit reumatik;
- 3) sebagai terapi ajuvan jangka pendek, misalnya pada *rheumatoid arthritis*, *ankylosing spondylitis*.
- 4) penyakit kolagen;
- 5) selama eksaserbasi atau sebagai terapi pemeliharaan pada *systemic lupus erythematosus*;

- 6) penyakit dermatologi;
- 7) kondisi alergi;
- 8) untuk mengontrol kondisi alergi serius yang resisten terhadap obat konvensional, seperti penyakit mata, asma bronkial dan dermatitis;
- 9) penyakit mata;
- 10) gangguan hematologi;
- 11) penyakit neoplastik;
- 12) keadaan edema;
- 13) penyakit saluran cerna;
- 14) edema serebral;
- 15) uji diagnostik hiperfungsi adrenokortikal.<sup>152</sup>

### **Sebagai Obat Uji untuk COVID-19**

Antiinflamasi pada kasus COVID-19 berat yang mendapat oksigen tambahan atau menggunakan ventilator mekanik.<sup>32</sup>

#### **c. Kontraindikasi**

- 1) Ulkus gastrik dan duodenal;
- 2) infeksi jamur sistemik;
- 3) infeksi virus tertentu, misalnya varisela dan herpes genitalis;
- 4) glaucoma;
- 5) hipersensitif terhadap deksametason, dan glukokortikoid lainnya.<sup>152</sup>

#### **d. Mekanisme Kerja**

Deksametason adalah glukokortikoid sintetik yang mempunyai efek antiinflamasi yang poten, dan efek metabolik yang besar dan beragam, serta memodifikasi respons imun tubuh terhadap berbagai stimulus, deksametason tidak mempunyai

sifat meretensi natrium seperti hidrokortison. Di tingkat molekular, deksametason berdifusi melalui membran sel dan membentuk kompleks dengan reseptor protein di sitoplasma. Kompleks steroid-reseptor tersebut akan masuk ke dalam nukleus dan mempengaruhi transkripsi mRNA yang merupakan bagian dari sintesis protein.<sup>152</sup>

**e. Dosis**

**Sebagai obat terdaftar**<sup>152</sup>

- 1) Dosis awal: 0,75-9 mg/hari, tergantung penyakit yang diobati.
- 2) Penyakit ringan: kurang dari 0,75 mg/hari.
- 3) Penyakit berat: lebih dari 9 mg/hari mungkin diperlukan.
- 4) Dosis pemeliharaan: diturunkan sedikit-sedikit sampai dosis terendah yang dapat mempertahankan respons klinik yang cukup.
- 5) Penghentian obat setelah lebih dari beberapa hari pengobatan, harus dilakukan secara bertahap.

**Sebagai Obat Uji untuk COVID-19**<sup>32</sup>

Deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison, prednisolon, dengan dosis yang setara.

Pada pasien anak, dosis yang diberikan sebesar 0,3 mg/kgBB per hari diberikan tiap 12 jam (bagi dua dosis).

**Berdasarkan informasi dari IDAI**<sup>14,32</sup>

Pasien anak terkonfirmasi COVID-19 derajat

sedang

- 1) Deksametason:  
0,15 mg per kgBB per hari diberikan tiap 24 jam (IV/oral/NGT) maksimal dosis 6 mg
- 2) Prednisolon:  
1 mg/kgBB 1x sehari (oral/NGT), maksimal dosis 40 mg
- 3) Metilprednisolon:  
0,8 mg/kgBB IV 1x sehari maksimal dosis 32 mg
- 4) Hidrokortison:
  - a) Neonatus <1 bulan: 0,5 mg/kg IV tiap 12 jam selama 7 hari, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kg IV satu kali sehari selama 3 hari.
  - b) Anak  $\geq$ 1 bulan: 1,3 mg per kgBB tiap 8 jam maksimum dosis 50 mg, maksimum dosis per hari 150 mg.
- 5) Diberikan selama 10 hari atau sampai pulang dari perawatan, mana yang lebih singkat.
- 6) Anak berbadan besar dengan obesitas menggunakan dosis dewasa.
- 7) Anak lebih kecil obesitas perhitungan dosis menggunakan BB ideal.

Pasien anak terkonfirmasi COVID-19 derajat berat atau MIS-C

- 1) Metilprednisolon:  
2 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2 dosis.  
Ketika pasien perbaikan dapat diganti dengan prednisolon/prednison oral pada saat pulang dari rumah sakit, kemudian di-*tapering off*

selama 3-4 minggu.

Untuk klinis yang tidak respons dengan IVIG atau MIS-C tipe *macrophage activation syndrome* atau *cytokine release storm*. Dapat diberikan bersamaan dengan IVIG

2) Hidrokortison:

2-4 mg/kg tiap 6 jam IV maksimal 100 mg per dosis.

Diberikan untuk syok resisten katekolamin.

**b. Peringatan dan Perhatian**<sup>152</sup>:

1) Pasien dengan kondisi berikut harus diawasi:

- a) gagal jantung laten atau *overt*, disfungsi ginjal, hipertensi, epilepsi atau migren, karena glukokortikoid menginduksi retensi cairan;
- b) osteoporosis, karena glukokortikoid memiliki efek negatif terhadap keseimbangan kalsium (meningkatkan ekskresi kalsium);
- c) riwayat gangguan psikosis; karena kortikosteroid dapat menimbulkan gangguan psikis;
- d) infeksi tuberkulosis, jamur, virus karena kortikosteroid dapat mengaktifkan infeksi tersebut;
- e) infestasi parasit tertentu, misalnya amoeba, cacing pita, karena kortikosteroid dapat mengaktifkan penyakit tersebut;
- f) herpes simpleks pada mata karena kortikosteroid dapat menimbulkan perforasi kornea;

- g) kolitis ulseratif: dapat terjadi perforasi, abses, diverkulitis, ulkus peptikum; dan
  - h) pasien anak: karena glukokortikoid yang diberikan jangka panjang dapat mempercepat penutupan epifisis sehingga mengganggu pertumbuhan.
- 2) Kortikosteroid dapat menutupi tanda-tanda infeksi karena menurunkan resistensi terhadap infeksi. Terapi antimikroba yang sesuai harus diberikan bersama dengan terapi glukokortikoid jika diperlukan, misalnya pada tuberkulosis, dan infeksi mata oleh jamur atau virus.
  - 3) Pemberian vaksin hidup merupakan kontraindikasi karena kortikosteroid merupakan immunosupresan.
  - 4) Penggunaan kortikosteroid jangka lama dapat menimbulkan peningkatan tekanan intraokular, glaukoma, dengan kemungkinan kerusakan pada saraf mata, dan katarak subkapsular posterior, serta infeksi mata oleh jamur atau virus.
  - 5) Sebelum, selama dan setelah situasi yang stressful, dosis dapat ditingkatkan pada pasien yang sedang diberi glukokortikoid atau terapi lanjutan glukokortikoid (pasien yang pernah diberi terapi glukokortikoid di tahun sebelumnya).
  - 6) Penghentian terapi jangka panjang harus dilakukan dengan mengurangi dosis secara

bertahap dan pengawasan medis yang ketat karena penghentian terapi yang terlalu cepat akan menyebabkan eksaserbasi penyakit karena insufisiensi adrenokortikal akut.

- 7) Setelah pemberian secara parenteral, reaksi anafilaktik serius, seperti edema glotis dan bronkospasme, kemungkinan dapat terjadi, khususnya pada pasien yang memiliki riwayat hipersensitif. Jika reaksi tersebut muncul, direkomendasikan untuk melakukan penanganan sebagai berikut: segera berikan injeksi intravena perlahan 0,1-0,5 mL adrenalin 1:1.000 (0,1-0,5 mg), infeksi intravena aminofilin dan bantuan pernapasan.
- 8) Kortikosteroid tidak boleh diberikan pada malaria serbral karena dapat sevebral memperpanjang, dan meningkatkan insidens pneumonia serta menimbulkan perdarahan saluran cerna.
- 9) Dosis besar sebaiknya diberikan bersama makanan atau antasida untuk mencegah terjadinya ulkus peptikum.

#### **Penggunaan pada kondisi hamil dan menyusui**<sup>152</sup>

Deksametason dapat melewati plasenta. Terdapat indikasi efek bahaya glukokortikoid terhadap fetus berdasarkan uji pada hewan karena dapat menyebabkan abnormalitas pada perkembangan fetus termasuk *cleft palate* atau bibir sumbing dan efek pada perkembangan otak. Namun, pada manusia belum ada bukti yang

mapan bahwa glukokortikoid sistemik dapat menyebabkan peningkatan kejadian abnormalitas kongenital. Jika pemberian dalam waktu lama atau berulang pada saat kehamilan, glukokortikoid sistemik dapat meningkatkan risiko retardasi pertumbuhan intrauterin (IUGR). Tidak ada bukti peningkatan kejadian IUGR pada pemberian dalam waktu singkat, seperti penanganan profilaksis untuk sindrom kesulitan pernapasan neonatal. Pada kondisi tersebut (untuk mencegah sindrom kesulitan bernapas), glukokortikoid sangat penting. Pasien dengan kehamilan normal dapat diberi obat ini seakan-akan dalam kondisi non-gravid. Pasien dengan preeklamsia atau retensi cairan harus diawasi dengan ketat. Terdapat risiko (teoritis) hipoadrenalisme pada neonatus setelah pemberian glukokortikoid prenatal. Namun, hal ini dapat ditangani setelah proses melahirkan dan jarang menimbulkan efek yang serius secara klinis.

Tidak ada data terkait deksametason dalam ASI. Karena kortikosteroid diekskresi ke dalam ASI, dan dapat menekan pertumbuhan, mengganggu produksi kortikosteroid endogen, dan efek tidak diinginkan lainnya, maka pemberian ASI tidak dianjurkan selama terapi deksametason.

**c. Interaksi Obat**<sup>152</sup>:

- 1) Pasien yang diberi terapi glukokortikoid dan obat berikut harus diawasi:
  - a) diuretik dan/atau digoksin, karena dapat meningkatkan hilangnya kalium. Hal ini

menjadi risiko khususnya pada pasien yang mengkonsumsi digoksin, karena hipokalemia meningkatkan toksisitas obat ini;

- b) antidiabetes, karena glukokortikoid dapat mengganggu toleransi glukosa sehingga meningkatkan kebutuhan dosis obat antiabetes;
  - c) NSAID, karena kejadian dan/atau keparahan ulkus gastrointestinal dapat meningkat; dan
  - d) antikoagulan oral, karena glukokortikoid dapat meningkatkan kebutuhan dosis obat tersebut.
- 2) Glukokortikoid berkurang khasiatnya jika diberikan bersama obat yang menginduksi enzim hati, seperti rifampisin, barbiturat, fenitoin dan pirimidon karena kadarnya dalam darah menurun.

**d. Efek Samping<sup>152</sup>:**

- 1) Efek samping yang diasosiasikan dengan terapi glukokortikoid sistemik jarang terjadi jika dosis tinggi diberikan dalam jangka pendek. Namun, ulkus gastrik dan duodenal disertai kemungkinan perforasi dan pendarahan dapat terjadi sesekali.
- 2) Efek samping berikut ini diasosiasikan dengan terapi glukokortikoid sistemik jangka panjang dengan dosis biasa (tidak tinggi):

- a) gangguan endokrin dan metabolik: *Cushing syndrome*, hirsutisme, ketidakteraturan menstruasi, *premature epiphyseal closure*, ketidakresponsifan adrenokortikal sekunder, penurunan toleransi glukosa, keseimbangan negatif nitrogen dan kalsium;
- b) gangguan cairan dan elektrolit: retensi natrium dan cairan, hipertensi, kehilangan kalium, alkalosis hipokalemia;
- c) efek muskuloskeletal: miopati, osteoporosis, nekrosis aseptik pada ujung atas tulang femur dan tulang humerus;
- d) efek gastrointestinal: ulkus gastrik dan duodenal, perforasi dan perdarahan, distensi abdominal;
- e) efek dermatologi: gangguan penyembuhan luka, atrofi kulit, perdarahan ringan di bawah kulit, eritema, peningkatan keringat;
- f) efek sistem saraf pusat: gangguan psikis mulai dari euforia hingga manifestasi psikotik, konvulsi, pseudomotor serebri, vertigo, sakit kepala;
- g) efek pada mata: glaukoma, peningkatan tekanan intraokular, katarak subkapsular posterior; dan
- h) efek immunosupresif: meningkatkan kepekaan terhadap infeksi, menurunkan respon terhadap vaksinasi dan uji kulit.

- 3) Reaksi hipersensitif dapat muncul sesekali.
- 4) Sensasi terbakar atau kesemutan yang bersifat sementara, terutama di area perineal, dapat muncul setelah pemberian injeksi intravena kortikosteroid dalam dosis besar.
- 5) Efek samping lokal, termasuk bekas di sekitar area yang diinjeksi dan kerusakan sendi pada artropati *Charcot*.

### **3. SIKLESONID**

#### **Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di beberapa negara; belum terdaftar di Indonesia; obat uji COVID-19.**

#### **a. Pendahuluan**

Siklesonid merupakan kortikosteroid inhalasi yang digunakan untuk pengobatan asma dan rhinitis alergik. Telah dilakukan beberapa kajian sistematis terkait dengan penggunaan siklesonid pada pasien asma dan alergi yang terinfeksi COVID-19. Pada studi *in vitro*, siklesonid menunjukkan aktivitas antivirus yang baik terhadap virus SARS-CoV-2 dengan membandingkan kemampuan menghambat efek sitopatogenik (CPE) virus SARS-CoV-2 antara siklesonid dengan beberapa obat lain seperti klorokuin, lopinavir/ritonavir, dan remdesivir. Diperkirakan siklesonid dapat menghambat replikasi virus.<sup>153</sup>

Dari perspektif klinik, kajian sistematis juga dilakukan dengan memperhatikan kondisi pasien,

dengan hasil yang nampaknya belum memberikan kesimpulan yang belum konklusif. Tetapi, dikatakan bahwa siklenosid tidak menimbulkan bahaya apabila digunakan pada pasien yang terinfeksi COVID-19.<sup>154</sup> Uji klinik yang dilakukan terhadap siklenosid masih terbatas, antara lain uji klinik fase 2 dilakukan di Korea Selatan dengan jumlah 94 subjek.<sup>155</sup> Dosis siklesonid 320 mcg inhalasi per 12 jam selama 14 hari. Meskipun pada beberapa kasus dilaporkan efektivitas klinis siklesonid dalam pengobatan COVID-19, tidak ada uji klinik yang mengevaluasi efek antivirus terhadap pengurangan *viral load* pada pasien dengan COVID-19. Studi tersebut bertujuan untuk mengetahui siklesonid tunggal atau dalam kombinasi dengan hidrosiklorokuin apakah dapat menghentikan SARS-CoV-2 dari saluran pernapasan lebih dini pada pasien dengan COVID-19 ringan.<sup>155</sup>

Saat ini siklesonid masih terdaftar di US-FDA, EMA<sup>156</sup>, Kanada<sup>157</sup>, dan Inggris<sup>158</sup> sebagai obat anti alergi rinitis.

#### **b. Indikasi**

Mengobati asma sebagai terapi profilaksis pada orang dewasa dan remaja usia diatas 12 tahun, dan alergi rinitis<sup>160</sup>. Siklesonid tidak diindikasikan untuk bronkospasma akut.<sup>159</sup>

#### **c. Kontraindikasi:**

- 1) Pasien dengan status asma atau episode akut asma lainnya yang memerlukan tindakan

intensif;

- 2) pasien dengan reaksi hipersensitifitas terhadap siklesonid.<sup>159</sup>

**d. Mekanisme Kerja:**

Siklesonid adalah *prodrug* yang dihidrolisis secara enzimatis menjadi metabolit yang aktif secara farmakologis, C21-desisobutiril-siklesonid (des-siklesonid atau RM1) setelah inhalasi oral. Des-siklesonid memiliki aktivitas anti inflamasi dengan afinitas terhadap reseptor glukokortikoid 120 kali lebih besar dari senyawa induknya dan 12 kali lebih besar dari deksametason. Signifikansi klinik dari temuan ini tidak diketahui.<sup>159</sup>

**e. Dosis**

Tabel 25. Dosis Siklesonid sebagai Obat Terdaftar untuk Asma dan Alergi Rinitis<sup>159</sup>

Usia	Starting Dose	Highest Dose
Usia ≥12 tahun, menerima terapi tunggal bronkodilator	80 mcg 2x sehari	160 mcg 2x sehari
Usia ≥12 tahun, menerima terapi inhalasi kortikosteroid	80 mcg 2x sehari	320 mcg 2x sehari
Usia ≥12 tahun, menerima terapi kortikosteroid	320 mcg 2x sehari	320 mcg 2x sehari

**Sebagai obat uji COVID-19** (data uji klinik fase II) adalah 320 mcg inhalasi setiap 12 jam selama 14 hari, untuk COVID-19 derajat sedang.<sup>155</sup>

**f. Peringatan dan Perhatian**

- 1) Efek samping pada rongga mulut. Menyarankan pasien untuk berkumur setelah menggunakan inhaler.<sup>159</sup>
- 2) Potensi memburuknya tuberkulosis yang

sudah ada: infeksi jamur, bakteri, virus, atau parasit; atau herpes simpleks okular. Cacar air atau campak yang lebih serius atau bahkan fatal pada pasien yang rentan. Hati-hati pada pasien di atas karena berpotensi memperburuk infeksi ini.<sup>159</sup>

- 3) Risiko gangguan fungsi adrenal saat berubah dari steroid oral ke kortikosteroid inhalasi. Taper pasien perlahan dari kortikosteroid sistemik jika berubah menjadi inhalasi.<sup>159</sup>
- 4) Hiperkortisisme, penekanan fungsi hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dengan dosis sangat tinggi atau dengan dosis reguler pada individu yang rentan. Jika perubahan tersebut terjadi, hentikan penggunaan secara perlahan.<sup>159</sup>
- 5) Penekanan pertumbuhan pada anak. Pantau pertumbuhan secara rutin pada pasien anak yang menerima siklesonid.<sup>159</sup>
- 6) Perkembangan glaukoma, peningkatan tekanan intraokular dan katarak subkapsular posterior. Pantau pasien dengan perubahan penglihatan atau dengan riwayat peningkatan tekanan intraokular, glaukoma, dan/atau katarak dengan cermat.<sup>159</sup>
- 10) Pasien dengan kondisi berikut harus diawasi:
  - a) gagal jantung laten atau overt, disfungsi ginjal, hipertensi, epilepsi atau migrain, karena glukokortikoid menginduksi retensi cairan;

- b) osteoporosis, karena glukokortikoid memiliki efek negatif terhadap keseimbangan kalsium (meningkatkan ekskresi kalsium);
  - c) riwayat gangguan psikosis, karena kortikosteroid dapat menimbulkan gangguan psikis;
  - d) infestasi parasit tertentu, misalnya amoeba, cacing pita, karena kortikosteroid dapat mengaktifkan penyakit tersebut;
  - e) herpes simpleks pada mata karena kortikosteroid dapat menimbulkan perforasi kornea; dan
  - f) kolitis ulseratif, dapat terjadi perforasi, abses, diverkulitis, ulkus peptikum.<sup>152</sup>
- 11) Pemberian vaksin hidup merupakan kontraindikasi karena kortikosteroid merupakan immunosupresan.<sup>152</sup>
  - 12) Sebelum, selama dan setelah situasi yang *stressful*, dosis dapat ditingkatkan pada pasien yang sedang diberi glukokortikoid atau terapi lanjutan glukokortikoid (pasien yang pernah diberi terapi glukokortikoid di tahun sebelumnya).<sup>152</sup>
  - 13) Penghentian terapi jangka panjang harus dilakukan dengan mengurangi dosis secara bertahap dan pengawasan medis yang ketat karena penghentian terapi yang terlalu cepat akan menyebabkan eksaserbasi penyakit karena insufisiensi adrenokortikal akut.<sup>152</sup>
  - 14) Setelah pemberian secara parenteral, reaksi

anafilaktik serius, seperti edema glotis dan bronkospasmes, kemungkinan dapat terjadi, khususnya pada pasien yang memiliki riwayat hipersensitif. Jika reaksi tersebut muncul, direkomendasikan untuk melakukan penanganan sebagai berikut: segera berikan injeksi intravena perlahan 0,1-0,5 ml adrenalin 1:1000 (0,1-0,5 mg), infeksi intravena aminofilin dan bantuan pernapasan.<sup>152</sup>

- 15) Kortikosteroid tidak boleh diberikan pada malaria serebral karena dapat memperpanjang koma, dan meningkatkan insidens pneumonia serta menimbulkan perdarahan saluran cerna.<sup>152</sup>
- 16) Dosis besar sebaiknya diberikan bersama makanan atau antasida untuk mencegah terjadinya ulkus peptikum.<sup>152</sup>

**g. Interaksi Obat:**

- 1) Dalam studi klinis, pemberian bersama siklesonid dan obat lain yang biasa digunakan dalam pengobatan asma (albuterol, formoterol) tidak berpengaruh pada farmakokinetik des-siklesonid.<sup>159</sup>
- 2) Pasien yang diberikan terapi dengan glukokortikoid dan obat sebagai berikut harus diawasi:
  - a) diuretik dan/atau digoksin, karena dapat meningkatkan hilangnya potasium. Hal ini menjadi risiko khususnya pada pasien yang mengkonsumsi digoksin, karena

- hipokalemia meningkatkan toksisitas obat ini;
- b) antidiabetes, karena glukokortikoid dapat mengganggu toleransi glukosa sehingga meningkatkan kebutuhan dosis obat antiabetes;
  - c) NSAID, karena kejadian dan/atau keparahan ulkus gastrointestinal dapat meningkat; dan
  - d) antikoagulan oral, karena glukokortikoid dapat meningkatkan kebutuhan dosis obat tersebut.<sup>159</sup>
- 3) Glukokortikoid berkurang khasiatnya jika diberikan bersama obat yang menginduksi enzim hati, seperti rifampisin, barbiturat, fenitoin dan pirimidon karena kadarnya dalam darah menurun.<sup>152</sup>
- 4) Pada terapi jangka panjang dengan glukokortikoid, jika diberikan bersama salisilat, penurunan dosis glukokortikoid harus dilakukan dengan hati-hati karena pernah dilaporkan terjadinya intoksikasi salisilat pada kondisi tersebut.<sup>152</sup>

#### **h. Efek Samping:**

- 1) Efek samping yang paling umum ( $\geq 3\%$ ) adalah sakit kepala, nasofaringitis, sinusitis, nyeri faringolaringeal, infeksi saluran pernapasan atas, artralgia, hidung tersumbat, nyeri pada ekstremitas dan nyeri punggung. Reaksi merugikan lainnya telah dilaporkan.<sup>159</sup>

- 2) Efek samping yang diasosiasikan dengan terapi glukokortikoid sistemik jarang terjadi jika dosis tinggi diberikan dalam jangka pendek. Namun, ulkus gastrik dan duodenal disertai kemungkinan perforasi dan pendarahan dapat terjadi sesekali.<sup>159</sup>
- 3) Efek samping berikut ini diasosiasikan dengan terapi glukokortikoid sistemik jangka panjang dengan dosis biasa (tidak tinggi):
  - a) gangguan endokrin dan metabolik: *Cushing syndrome*, hirsutisme, ketidakteraturan menstruasi, *premature epiphyseal closure*, ketidakresponsivitas adrenokortikal sekunder, penurunan toleransi glukosa, keseimbangan negatif nitrogen dan kalsium;
  - b) gangguan cairan dan elektrolit: retensi natrium dan cairan, hipertensi, kehilangan potasium, alkalosis hipokalemia;
  - c) efek muskuloskeletal: miopati, osteoporosis, nekrosis aseptik pada femoral and humeral heads;
  - d) efek gastrointestinal: ulkus gastrik dan duodenal, perforasi dan pendarahan, distensi abdominal;
  - e) efek dermatologi: gangguan penyembuhan luka, atrofi kulit, *striae*, *petechiae* dan *ecchymoses*, eritema, peningkatan keringat;
  - f) efek sistem saraf pusat: gangguan psikis mulai dari euforia hingga manifestasi

- psikotik, konvulsi, pseudomotor serebri, vertigo, sakit kepala;
- g) efek pada mata: glaukoma, peningkatan tekanan intraokular, katarak subkapsular posterior; dan
  - h) efek immunosupresif: meningkatkan kepekaan terhadap infeksi, menurunkan respon terhadap vaksinasi dan uji kulit.<sup>159</sup>
- 4) Reaksi hipersensitif dapat muncul sesekali.<sup>152</sup>
  - 5) Sensasi terbakar atau kesemutan yang bersifat sementara, terutama di area perineal, dapat muncul setelah pemberian injeksi intravena kortikosteroid fosfat dalam dosis besar.<sup>152</sup>
  - 6) Efek samping lokal, termasuk bekas di sekitar area yang diinjeksi dan kerusakan sendi pada *Charcot's arthropathy* tanpa rasa nyeri, terutama setelah pemberian injeksi intraokular secara berulang.<sup>152</sup>

## **C. ANTIKOAGULAN**

### **1. HEPARIN**

**Cairan injeksi 5.000 IU/mL**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa negara; obat uji COVID-19.**

#### **a. Pendahuluan**

Heparin adalah antikoagulan golongan glikosaminoglikan. Bukti ilmiah terkait penggunaan heparin untuk mencegah atau menangani komplikasi trombosis pada pasien

COVID-19 yang saat ini tersedia adalah studi retrospektif dan observasional.<sup>161</sup>

Suatu studi kohort retrospektif menunjukkan angka kematian yang lebih rendah pada pasien COVID-19 yang diberikan heparin dengan *adjustment* faktor usia dan gender (OR 95% CI: 0,55; 0,3-0,82; p=0,003), saturasi oksigen <90%, dan suhu >37°C (OR 0,54; 0,36-0,82; p=0,003), dan penggunaan obat secara bersamaan (OR 0,42; 0,2-0,66; p<0,001)<sup>162</sup>. Studi observasional di Amerika Serikat menunjukkan penurunan risiko kematian pasien COVID-19 yang dirawat inap (n=786) dan menerima antikoagulan<sup>163</sup>. Untuk mengkonfirmasi hasil studi tersebut, perlu dilakukan studi acak terkontrol.

**b. Indikasi:**

- 1) Pencegahan dan pengobatan *venous thrombosis* dan *pulmonary embolism*;
- 2) pengobatan *arterial embolism*;
- 3) mencegah terjadinya penggumpalan darah pada pembedahan arteri dan jantung, *cerebral thrombosis*;
- 4) antikoagulan pada transfusi darah. *Extracorporeal circulation*, prosedur dialisis, dan untuk tujuan laboratorium.<sup>164</sup>

**c. Kontraindikasi:**

Injeksi heparin sodium dikontraindikasikan bagi pasien yang menderita *hemorrhagic*, trombositopenia, hemofilia, *bacterial endocarditis* subakut, *peptic ulcer*, hipertensi, *jaundice*,

*“threatened abortion and major surgery involving the brain, spinal cord and eye”*.<sup>164</sup>

**d. Mekanisme Kerja**<sup>164</sup>:

Heparin secara tidak langsung bekerja terhadap sistem pembekuan darah, baik intrinsik maupun ekstrinsik yang mempotensiasi aktivitas inhibitor antitrombin III (heparin *co-factor*) pada beberapa faktor koagulasi yang diaktivasi, meliputi trombin (faktor IIa), faktor IXa, Xa, XIa, dan XIIa, dengan membentuk kompleks dan menginduksi perubahan konformasi dalam molekul antitrombin III. Inhibisi faktor Xa yang teraktivasi berhubungan dengan trombin dan dengan demikian menghambat berbagai aksi trombin dalam proses koagulasi.

Heparin juga mempercepat pembentukan kompleks antitrombin III-trombin sehingga trombin diinaktivasi dan terjadi pencegahan perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Aksi ini mencegah perluasan trombin yang ada. Dosis heparin yang lebih besar diperlukan untuk menginaktivasi trombin daripada untuk menghambat pembentukan trombin. Heparin juga mencegah pembentukan pembekuan fibrin dengan menghambat aktivitas faktor penstabil fibrin oleh trombin. Heparin tidak memiliki aktivitas sebagai fibrinolitik.

**e. Dosis**

**Sebagai indikasi utama obat terdaftar**<sup>164</sup>:

1) Hemodialisis:

Dosis normal 7.500 -12.500 IU.

- 2) Pemberian intravena:  
5.000-10.000 IU tiap 4 jam diberikan dengan cara injeksi bolus atau infus kontinyu dalam pembawa larutan injeksi NaCl atau injeksi dekstrosa. Dosis harus dimonitor dengan melakukan tes koagulasi sebelum pemberian dan berbeda untuk tiap individu sesuai respon yang terjadi. Waktu koagulasi harus 2-3 kali harga kontrol.
- 3) Pemberian subkutan (dosis terapeutik):  
10.000 IU setiap 8 jam, setelah pemerian bolus intravena awal, dengan dosis 5000 IU.
- 4) Regimen heparin dosis rendah  
Dosis yang dianjurkan 5.000 IU diberikan secara subkutan tiap 8 atau 12 jam tanpa kontrol laboratorium. Regimen ini diberikan untuk seluruh pasien hemostatika, usia di atas 40 tahun yang akan mengikuti prosedur bedah torak dan *major elective abdominal*. Injeksi pertama (5.000 IU) dimulai 2 jam sebelum operasi dan pengobatan dilanjutkan selama 7 hari.

**Berdasarkan *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* 9<sup>th</sup> Ed: ACCP Guidelines<sup>165</sup>**

Heparin diberikan secara infus kontinyu atau injeksi subkutan.

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

Dosis sedang: 12.500 IU atau 15.000 IU tiap 12 jam

- 2) Pemberian infus kontinyu  
Dosis awal 80 IU/kg BB dengan bolus dilanjutkan dengan 18 IU/kg BB secara infus  
Atau  
Dosis awal 5.000 IU dilanjutkan dengan infus kontinyu 32.000 IU per hari.
- 3) *Acute coronary syndrome*  
Bolus 60-70 IU/kg (maksimal 5.000 IU) dilanjutkan dengan infus 12-15 IU/kg per jam (maksimal 1.000 IU per jam). 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).

**Dosis sebagai obat uji COVID-19<sup>32</sup>**

Pada kasus COVID-19, sebagian pasien mengalami pemanjangan APTT karena lupus antikoagulan. Pada pasien COVID-19 yang mengalami emboli paru (EP) atau trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis/DVT*), jika tidak terdapat kontraindikasi, diberikan heparin dengan dosis loading 80 unit/kgBB IV dilanjutkan drip kontinyu 18 unit/kgBB/jam dengan monitor APTT untuk menyesuaikan dosis dengan target 1,5-2,5x kontrol. Dosis heparin memerlukan titrasi dosis sesuai dengan nilai *activated partial thromboplastin time* (APTT), dapat dilihat pada Tabel 26.

Tabel 26. Dosis Heparin Sesuai Nilai APTT<sup>165</sup>

<b>APTT (detik)</b>	<b>Dosis Modifikasi</b>
<b>&lt;35 detik (1,2x normal)</b>	80 IU/kg (bolus), dilanjutkan 18 IU/kg per jam
<b>35-45 (1,2-1,5x normal)</b>	80 IU/kg (bolus), selanjutnya ditambah 4 IU/kg per jam
<b>46-70 (1,5-2,3x normal)</b>	Tidak Ada Penyesuaian Dosis
<b>71-90 (2,3-3x normal)</b>	Turun drip 2 unit/kg per jam
<b>&gt;90 (&gt;3x normal)</b>	Hentikan drip 1 jam. Mulai drip 3 IU/kg per jam.

**f. Peringatan dan Perhatian<sup>164</sup>:**

- 1) Injeksi heparin sodium tidak dapat diberikan secara intramuskular.
- 2) Pemberian injeksi kepada pasien yang hipersensitif terhadap heparin, harus dalam keadaan mengancam jiwa yang jelas.
- 3) Hati-hati pemberian obat ini pada pasien usia lanjut dan wanita hamil.
- 4) Hati-hati pemberian obat ini pada pasien setelah operasi.
- 5) Penggunaan obat ini harus hati-hati pada pasien yang mengalami *ulcerative lesions*, menstruasi dan penyakit hati dengan kerusakan hemostasis.
- 6) Bila pada pengujian koagulasi darah menunjukkan hasil yang terlalu lama atau terjadi *hemorrhage*, maka penggunaan harus segera dihentikan.
- 7) Trombositopenia pernah dilaporkan terjadi pada pasien yang menerima heparin. Oleh

sebab itu, setiap tahapan harus dimonitor secara mendalam.

**g. Interaksi Obat<sup>164</sup>:**

- 1) Heparin sodium dapat memperpanjang waktu protrombin. Bila heparin sodium diberikan dengan dikumarol atau warfarin sodium, minimal 5 jam setelah pemberian terakhir secara intravena atau 24 jam setelah pemberian terakhir secara subkutan sebelum darah diambil bila diinginkan waktu protrombin yang baik.
- 2) Obat seperti asam salisilat, dekstran, fenilbutazon, ibuprofen, indometasin, dipiridamol, hidroklorokuin, dan obat lain yang berhubungan dengan reaksi agregasi platelet, dapat menyebabkan terjadinya pendarahan.
- 3) Digitalis, tetrasiklin, nikotin, atau histamin dapat menetralkan secara parsial efek antikoagulan dari heparin sodium.

**h. Efek Samping<sup>164</sup>:**

- 1) Terkait dengan pendarahan  
*Hemorrhage* dan trombositopenia.
- 2) Tidak terkait pendarahan  
Iritasi lokal, hipersensitivitas, osteoporosis, peningkatan SGOT, dan SGPT.

## **2. ENOKSAPARIN SODIUM**

**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)**

### **Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa negara; obat uji COVID-19.**

### **a. Pendahuluan**

Enoksaparin merupakan *Low molecular weight Heparin* (LMWH) yang memiliki aktivitas antitrombotik dan antikoagulan.<sup>166</sup> Hingga saat ini, uji klinis fase 2 enoksaparin untuk menilai efikasi dan keamanannya pada pasien COVID-19 (derajat ringan sampai berat) yang dirawat di rumah sakit, serta uji klinis lainnya pada berbagai dosis masih berjalan<sup>167</sup>. Sementara itu, bukti-bukti klinis yang ada untuk enoksaparin terbatas pada studi kohort retrospektif. Di Belanda, insidens kumulatif komplikasi trombotik pada pasien pneumonia COVID-19 (n=184) yang dirawat di ICU dan mendapat dosis standar tromboprolifaksis sebesar 31%. Pada studi tersebut, *pulmonary embolism* (PE) merupakan komplikasi trombotik yang paling sering terjadi (81% pasien). Selain itu, dilaporkan sebanyak 27% pasien mengalami *venous thromboembolism* (VTE) dan 3,7% pasien mengalami trombotik arteri. Peneliti kemudian merekomendasikan pemberian profilaksis trombotik pada semua pasien COVID-19 yang dirawat di ICU, serta menyarankan dosis profilaksis

yang lebih tinggi walaupun tanpa adanya bukti melalui studi acak terkontrol.<sup>168</sup>

Enoksaparin diduga memiliki peran dalam memodulasi badai sitokin yang terjadi selama evolusi infeksi SARS-CoV-2. Perkembangan badai sitokin pada akhirnya mengarah pada nekrosis sel epitel, peningkatan permeabilitas sel vaskular, serta imunitas seluler dan humoral yang abnormal, sehingga mengakibatkan cedera paru akut, sindrom ARDS, dan kematian.<sup>169</sup>

Heparin LMW berpotensi meredakan peradangan pada pasien COVID-19: dalam studi retrospektif yang dilakukan menunjukkan bahwa penggunaan heparin LMW dikaitkan dengan persentase limfosit yang lebih tinggi dan tingkat IL-6 yang lebih rendah secara signifikan, menunjukkan peran heparin LMW dalam memodulasi respons inflamasi.<sup>170</sup>

## **b. Indikasi**

### **Sebagai Obat Terdaftar**

- 1) Profilaksis gangguan tromboembolik vena terutama pada pasien bedah berisiko sedang sampai tinggi;
- 2) mencegah trombosis pada sirkulasi ekstrakorporal selama hemodialisa.<sup>166</sup>

### **Berdasarkan informasi dari IDAI**

Dosis profilaksis untuk semua pasien anak terkonfirmasi positif COVID-19 gejala sedang dan berat.<sup>171,172</sup>

### c. Kontraindikasi

#### Sebagai Obat Terdaftar<sup>166</sup>

- 1) Hipersensitivitas terhadap enoksaparin, heparin, atau turunan heparin termasuk LMWH lainnya.
- 2) Riwayat trombositopenia dengan enoksaparin atau heparin lainnya, baik disebabkan oleh heparin yang tidak terfraksionasi atau LMWH.
- 3) Riwayat *immune mediated heparin-induced thrombocytopenia* (HIT) dalam 100 hari terakhir atau adanya sirkulasi antibodi.
- 4) Gangguan hemoragik atau kecenderungan pendarahan 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 heparin tidak terfraksinasi.
- 8) Enoksaparin tidak direkomendasikan untuk gagal ginjal derajat ringan sampai sedang dengan CrCl >30 dan <60 ml/menit.
- 9) Struk hemoragik
- 10) Hipertensi arterial yang tidak terkontrol.

#### **Berdasarkan informasi dari IDAI**

Enoksaparin dikontraindikasikan terhadap pasien anak dengan pendarahan aktif, riwayat alergi heparin atau *heparin-induced thrombocytopenia*,

riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit <25.000/mm<sup>3</sup>, gangguan hati berat.<sup>171,172</sup>

**d. Mekanisme Kerja**<sup>166</sup>

Enoksaparin adalah LMWH yang memiliki aktivitas antitrombotik dan antikoagulan. Karakteristik ini memiliki rasio yang tinggi antara aktivitas anti-Xa dengan aktivitas anti-IIa (atau antitrombin). Sedangkan untuk heparin standar, aktivitas anti-Xa dan anti IIa dari enoksaparin berasal dari efek antitrombinnya.

**e. Dosis**

**Sebagai Obat Terdaftar**

- 1) Dosis harus ditentukan berdasarkan jenis pembedahan dan terkait risiko pada pasien
- 2) Pembedahan dengan risiko trombogenik sedang: 20 mg (2.000 anti-Xa IU) 2 jam sebelum pembedahan.
- 3) Pembedahan dengan risiko tinggi:  
Pembedahan lutut dan pinggul: 40 mg (4.000 anti-Xa IU) 12 jam sebelum pembedahan, atau injeksi pertama 2000 anti-Xa IU 2 jam sebelum pembedahan.
- 4) Apabila ada peningkatan risiko tromboemboli vena terkait dengan jenis pembedahan (pembedahan kanker tertentu) dan / atau terkait dengan pasien (terutama riwayat tromboemboli vena), pemberian dosis profilaksis pada pembedahan berisiko tinggi, seperti operasi pinggul atau lutut, dapat dipertimbangkan.<sup>166</sup>

### **Berdasarkan rekomendasi IDI**

- 1) Dosis standar LMWH: 40 mg subkutan sekali sehari.
- 2) Pasien dengan gangguan ginjal atau obesitas: dosis obat disesuaikan dengan fungsi ginjal (konsul dokter ahli terkait).
- 3) Dosis anak: 1 mg/kgBB per 12 jam subkutan.<sup>171,173</sup>

### **Sebagai obat uji untuk COVID-19**

- 1) Dalam hal pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19, diperlukan pertimbangan dari dokter penanggung jawab pasien dengan data dukung D-dimer, masa protrombin (*prothrombin time/PT*) dan hitung trombosit untuk menilai DIC<sup>98</sup>. Penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 dapat mengikuti tabel di bawah ini.<sup>32</sup>

Tabel 27. Dosis Antikoagulan pada Pasien COVID-19 Berdasarkan Fungsi Ginjal<sup>32</sup>

<b>Dosis Penyesuaian</b>	<b>CrCl ≥30 mL/menit</b>	<b>CrCl &lt;30 mL/menit</b>
Standar	Enoksaparin 40 mg 2x sehari subkutan atau UFH 7.500 IU 3x sehari subkutan	UFH 7.500 IU 3x sehari subkutan
Obes (≥120kg/ BMI ≥35)	Enoksaparin 0,5 mg/kg 2x sehari subkutan (dosis maks 100 mg 2x sehari) atau UFH 10.000 IU 3x sehari subkutan	UFH 10.000 IU 3x sehari subkutan
Berat badan < 60 kg	Enoksaparin 30 mg/kg 2x sehari subkutan atau UFH 7.500 IU 3x sehari subkutan	UFH 7.500 IU 3x sehari subkutan

- 2) CHEST *Guideline and Expert Panel* merekomendasikan pemberian dosis standar antikoagulan sebagai tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan dengan dosis intermediet.<sup>174</sup>

**Berdasarkan informasi dari IDAI**

Dosis profilaksis untuk pasien anak terkonfirmasi positif COVID-19 adalah 0,5 mg/kgBB tiap 12 jam dan pemberiannya didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.<sup>171,172</sup>

**f. Perhatian dan Peringatan<sup>166</sup>:**

- 1) Resiko pendarahan serius:  
Usia lanjut, pasien dengan gagal ginjal, berat badan dibawah 40 kg, pengobatan berlangsung lebih lama dari durasi rata-rata yang direkomendasikan selama sepuluh hari, ketidakpatuhan dengan rekomendasi terapeutik, pemberian bersama obat meningkatkan risiko pendarahan.
- 2) Resiko terhadap HIT  
Pasien yang menggunakan LMWH (dosis kuratif atau pencegahan) mengalami komplikasi tromboemboli seperti: eksaserbasi trombosis, flebitis, emboli paru, iskemia akut pada tungkai bawah, atau bahkan infark miokard atau stroke iskemik maka HIT harus dicurigai dan segera lakukan penghitungan platelet.
- 3) *Anastesi spinal/epidural*  
Seperti antikoagulan lain, spinal hematoma

setelah pemberian enoksaparin selama anestesi spinal/epidural, yang mengakibatkan kelumpuhan jangka panjang atau permanen jarang dilaporkan. Risiko kejadian langka ini dapat meningkat dengan penggunaan kateter epidural dalam jangka lama.

- 4) Penggunaan pada anak: tidak ada data yang relevan, penggunaan LMWH tidak direkomendasikan pada anak.
- 5) Penggunaan pada kehamilan: selama uji klinik pada ibu hamil dengan *mechanical prosthetic heart valves* yang menerima 100 anti-Xa IU/kg berat badan enoksaparin 2 kali sehari untuk mengurangi risiko tromboembolik, terjadi trombosis dua (2) dari delapan (8) wanita yang menyebabkan obstruksi pada katup jantung yang menyebabkan akibat fatal untuk ibu dan bayi.

### **Instruksi Khusus**

- 1) Pendarahan; sama seperti semua antikoagulan, pendarahan dapat terjadi, apabila terjadi pendarahan penyebabnya harus diteliti dan mendapatkan pengobatan yang sesuai
- 2) Fungsi ginjal: sebelum pengobatan dengan LMWH, harus dilakukan evaluasi fungsi ginjal. Pada pasien dengan usia >75 tahun dapat dilakukan dengan menentukan ClCr dengan menggunakan formula *cockcroft* dan berat badan. Pengukuran pada pasien laki-laki= $(140 - \text{usia}) \times \text{berat} / (0,814 \times \text{serum kreatinin})$

dimana usia dalam tahun, berat dalam kg dan serum kreatinin  $\mu\text{mol/liter}$ . Formula ini harus disesuaikan dengan pasien wanita, mengalikan hasil dengan 0,85 dimana serum kreatinin dalam  $\text{mg/mL}$ , nilai harus dikalikan dengan 8,8. Pada pasien yang didiagnosa dengan kerusakan ginjal berat (kreatinin klirens sekitar 30  $\text{mL/menit}$ ) penggunaan LMWH sebagai pengobatan tidak disarankan.

- 3) Pasien obesitas: memiliki risiko tinggi terjadi tromboemboli. Dosis pencegahan pada pasien obesitas ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), keamanan dan manfaatnya belum dapat ditentukan dan belum ada perhitungan untuk penyesuaian dosis. Pada pasien tersebut tanda dan gejala tromboemboli harus diobservasi secara hati-hati.

**g. Efek Samping<sup>166</sup>:**

Pada tabel di bawah ini diinformasikan jumlah pasien, indikasi dan regimen dosis pada suatu uji klinik enoksaparin yang melibatkan 15.000 pasien.

Tabel 28. Data Jumlah Pasien, Indikasi dan Regimen Dosis Uji Klinik Enoksaparin

	<i>VTE prophylaxis insurgical patients</i>	<i>DVT prophylaxis in medical patients during acute illness</i>	<i>Treatment of DVT with or without PE</i>	<i>Treatment of unstable angina or non-Q-wave myocardial Infarction</i>	<i>Treatment of ST-segment elevation myocardial Infarction (STEMI)</i>
<b>Jumlah pasien yang diberikan enoksaparin</b>	1176	1169	559	578	10176

	<i>VTE prophylaxis insurgical patients</i>	<i>DVT prophylaxis in medical patients during acute illness</i>	<i>Treatment of DVT with or without PE</i>	<i>Treatment of unstable angina or non-Q-wave myocardial Infarction</i>	<i>Treatment of ST-segment elevation myocardial Infarction (STEMI)</i>
<b>Regimen Dosis</b>	40 mg SC o.d	40 mg SC o.d	1 mg/kg SC per 12 jam atau 1,5 mg/kg SC o.d	mg/kg SC per 12 jam	30 mg IV bolus dilanjutkan 1 mg/kg SC per 12 jam

### Pendarahan

Pada uji klinik, pendarahan merupakan reaksi yang paling sering terjadi. Dilaporkan sebanyak 4,2% pasien (pasien bedah), merupakan pendarahan besar, beberapa kasus ini merupakan kasus yang fatal.

Komplikasi pendarahan dikatakan besar pada beberapa kasus di bawah ini:

- 1) jika pendarahan disebabkan oleh situasi klinis yang signifikan.
- 2) Jika disertai dengan penurunan hemoglobin  $\geq 2$  gr/dL atau transfusi lebih dari 2 unit produk darah.
- 3) pendarahan retroperitoneal dan intrakranial selalu dikategorikan pendarahan besar

Penggunaan antikoagulan lain, pendarahan dapat terjadi pada faktor risiko berikut ini:

- 1) lesi organik yang mudah berdarah;
- 2) prosedur invasif atau penggunaan secara terus menerus pengobatan yang menyebabkan hemostasis;
- 3) trombositopenia dan trombositosis

- 4) alergi (anafilaksis atau reaksi anafilaksis, termasuk syok); dan
- 5) sakit kepala.

#### **h. Interaksi Obat**

Tidak dapat dikonsumsi bersamaan dengan asam asetil salisilat, anti inflamasi non steroid, dekstran, atau tiklodipin karena dapat meningkatkan risiko pendarahan.<sup>166</sup>

### **D. ANTIBIOTIK**

#### **Pendahuluan**

Belum cukup bukti kemanfaatan penggunaan antibiotik pada masa pandemi untuk pasien terinfeksi SARS-CoV-2.<sup>31</sup>

Penggunaan antibiotik pada pasien suspek atau terkonfirmasi COVID-19 gejala ringan, sedang dan berat tidak diperlukan antibiotik untuk tujuan pengobatan maupun pencegahan. Dalam hal ini peresepan antibiotik dihindarkan kecuali jika ada gejala klinis terkonfirmasi dari infeksi bakteri.<sup>31,175,176</sup>

Penggunaan antibiotik dalam skema empiris tidak dapat diterapkan selama masa pandemi, karena harus mengutamakan penanganan intensif terhadap infeksi SARS-CoV lebih baik, dan berhati-hati menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik tanpa pedoman yang jelas dapat menimbulkan resistensi pada masa pandemi maupun pasca pandemi.<sup>31,176</sup>

## 1. AZITROMISIN

**Kapsul salut selaput 250 mg**

**Tablet salut selaput 500 mg**

**Sirup kering 200 mg/ 5 mL**

**Larutan infus 500 mg/ 10 mL**

### **Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa Negara.**

#### **a. Indikasi:**

Azitromisin diindikasikan untuk pengobatan pasien dengan infeksi ringan sampai sedang yang disebabkan oleh galur mikroorganisme yang peka, seperti infeksi saluran napas atas (tonsillitis, faringitis), infeksi saluran napas bawah (eksaserbasi bakterial akut, penyakit paru obstruktif kronik, pneumonia komunitas), infeksi kulit dan jaringan lunak, penyakit yang ditularkan melalui hubungan seksual (*Sexually Transmitted Disease*), uretritis, servisititis yang berkaitan dengan *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* dan *Neisseria gonorrhoea*.<sup>177</sup>

#### **b. Kontraindikasi:**

Hipersensitivitas terhadap antibiotik golongan makrolida (misal azitromisin, eritromisin) atau golongan ketolid, dan bahan lain dalam sediaan obat ini.<sup>177</sup>

#### **c. Dosis<sup>177</sup>:**

##### **1) Azitromisin oral**

- a) Infeksi klamidia genital tanpa komplikasi dan uretritis *non-gonococcal*: 1000 mg

sebagai dosis tunggal.

- b) Untuk semua indikasi: oral 500 mg 1x sehari selama 3 hari. Alternatif: 500 mg 1x sehari pada hari-1 diikuti dengan 250 mg 1x sehari pada hari ke-2-5.
- c) Anak:
  - i. tidak ada informasi dosis untuk anak <6 bulan.
  - ii. Anak >6 bulan: 10 mg/kg bb 1 x sehari selama 3 hari, atau 10 mg/kg bb pada hari ke-1 diikuti dengan 5 mg/kg bb pada hari ke 2-5.

## **2) Azitromisin Intravena**

- a) Untuk dewasa dengan CAP (*Community Acquired Pneumonia*): 500 mg dosis tunggal selama 2 hari dan dilanjutkan dengan azitromisin oral dosis tunggal 500 mg selama 7 hingga 10 hari.
- b) Untuk dewasa dengan PID (*Pelvic inflammatory disease*): 500 mg dosis tunggal selama 1 – 2 hari dan dilanjutkan dengan azitromisin oral 250 mg selama 7 hari.

## **d. Peringatan dan perhatian<sup>177</sup>:**

### **1) Hipersensitivitas**

Reaksi alergi yang jarang dan serius, seperti angioedema dan anafilaksis, reaksi dermatologis (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis/AGEP*, Stevens-Johnson Syndrome/SJS, Toxic Epidermal

Necrolysis/TEN, dan *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*/DRESS)

2) Hepatotoksik

Penggunaan azitromisin harus hati-hati pada pasien dengan penyakit liver.

3) Derivat Ergot

Pada pasien yang menerima pengobatan derivat ergot, muncul reaksi ergotisme ko-administrasi dengan makrolida.

4) Superinfeksi

5) *Clostridium difficile-associated diarrhea* (CDAD)

Penggunaan antibakteri sering menimbulkan CDAD karena penggunaan antibakteri mengubah flora normal di usus dan mengakibatkan pertumbuhan *C. difficile* yang berlebih.

6) Azitromisin tidak harus diberikan pada pasien dengan pneumonia dengan derajat sedang atau berat dan dengan faktor risiko sebagai berikut:

a) Pasien dengan *nosocomially acquired infection*

b) Pasien dengan bacteremia

c) Pasien yang membutuhkan rawat inap

d) Lansia

e) Pasien yang memiliki masalah kesehatan yang dapat mempengaruhi kemampuan tubuhnya untuk merespon penyakit (seperti immunodefisiensi atau *functional asplenia*).

**e. Interaksi Obat<sup>177</sup>:**

1) Antasida

Dapat menyebabkan penurunan kadar azitromisin dalam darah sebesar 24%. Tidak dapat diberikan bersamaan.

- 2) Zidovudin  
Penggunaan bersama azitromisin meningkatkan kadar zidovudin terfosforilasi (bentuk aktif zidovudin).
- 3) Atorvastatin  
Muncul kasus *rhabdomyolysis* pada pasien yang menggunakan atorvastatin dan azitromisin.
- 4) Siklosporin  
Penggunaan bersama dengan azitromisin meningkatkan kadar siklosporin dalam darah.
- 5) Flukonazol  
Penggunaan bersama dengan azitromisin dapat menurunkan kadar maksimal azitromisin sebesar 18%.
  
- 6) Nelfinavir  
Penggunaan bersama dengan azitromisin dapat meningkatkan kadar azitromisin dalam darah.
- 7) Rifabutin  
Penggunaan bersama dengan azitromisin dapat menyebabkan neutropenia.

**f. Efek Samping:**

Mual, muntah, nyeri perut, diare; urtikaria, ruam dan reaksi alergi lainnya; gangguan pendengaran yang reversibel pernah dilaporkan setelah

pemberian dosis besar; ikterus kolestatik dan gangguan jantung (pemanjangan interval QT yang dapat berlanjut menjadi aritmia dan nyeri dada), anoreksia, dispepsia, flatulens, konstipasi, pankreatitis, hepatitis, pingsan, pusing, sakit kepala, mengantuk, agitasi, ansietas, hiperaktivitas, astenia, *paraesthesia*, konvulsi, *neutropenia* ringan, trombositopenia, interstisial nefritis, gagal ginjal akut, *arthralgia*, fotosensitivitas. Berikut ini untuk efek samping yang jarang terjadi: gangguan pengecap, lidah berwarna pucat, dan gagal hati.<sup>177</sup>

## **2. LEVOFLOKSASIN**

**Levofloksasin tablet 500 mg**

**Levofloksasin tablet salut selaput 250 mg, 500 mg**

**Levofloksasin kaplet salut selaput 500 mg, 750 mg**

**Levofloksasin infus 500 mg/100 ml, 750 mg/150 ml**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan di Negara lain.**

### **a. Indikasi<sup>178</sup>:**

Infeksi ringan, sedang, dan berat yang disebabkan oleh mikroorganisme galur yang rentan untuk penyakit sebagai berikut:

- 1) Sinusitis bakterial akut karena *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* atau *Moraxella catarrhalis*
- 2) Eksaserbasi bakterial akut pada bronkitis kronik karena *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, atau *Moraxella catarrhalis*
- 3) Pneumonia nosokomial karena *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atau *Streptococcus pneumoniae*. Pengobatan tambahan sebaiknya digunakan sesuai indikasi klinis. Jika pneumonia disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* disarankan agar levofloksasin dikombinasi dengan *anti-pseudomonal  $\beta$ -lactam*.
- 4) Pneumonia komunitas karena *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (termasuk galur yang *multi-drug-resistant* [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, atau *Mycoplasma pneumoniae*.
- 5) Prostatitis bakterial kronik karena *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, atau *Staphylococcus epidermidis*.

- 6) Infeksi kulit dan jaringan lunak dengan komplikasi.
- 7) Infeksi saluran kemih dengan komplikasi.
- 8) Infeksi ginjal akut.

**b. Kontraindikasi<sup>178</sup>:**

Tidak boleh digunakan pada pasien yang hipersensitif terhadap levofloksasin dan antimikroba golongan kuinolon lainnya, pasien epilepsi, pasien dengan riwayat penyakit tendon akibat pemberian fluorokuinolon, anak atau remaja dalam masa pertumbuhan, wanita hamil atau menyusui.

**c. Dosis<sup>178</sup>:**

- 1) Tablet 250 mg atau 500 mg diberikan per-oral setiap 24 jam sesuai indikasi berdasarkan infeksi.
- 2) Injeksi 250 atau 500 mg diberikan secara infus lambat selama lebih dari 60 menit setiap 24 jam atau 750 mg diberikan secara infus lambat selama lebih dari 90 menit setiap 24 jam, sesuai indikasi infeksi.

Rekomendasi dosis di atas berlaku untuk pasien dengan fungsi ginjal normal (bersihan kreatinin >80 mL/menit).

Dosis oral sebaiknya diberikan minimal 2 jam sebelum atau 2 jam setelah antasida yang mengandung magnesium dan/atau aluminium, sukralfat, kation logam seperti besi, preparat multivitamin yang mengandung zinc, didanosin, tablet kunyah atau bubuk untuk

larutan oral (untuk anak).

Tabel 29. Dosis Levofloksasin pada Pasien dengan Fungsi Ginjal Normal

<b>Infeksi</b>	<b>Unit Dosis</b>	<b>Frekuensi</b>	<b>Durasi</b>	<b>Dosis Harian</b>
Pneumonia komunitas	500 mg	Setiap 24 jam	7-14 hari	500 mg
	750 mg	Setiap 24 jam	5 hari	750 mg
Pneumonia nosokomial	750 mg	Setiap 24 jam	7-14 hari	750 mg
Sinusitis bakterial akut	500 mg	Setiap 24 jam	7-14 hari	500 mg
	750 mg	Setiap 24 jam	5 hari	750 mg
Eksaserbasi bakterial akut dari bronkitis kronik	500 mg	Setiap 24 jam	7 hari	500 mg
	750 mg	Setiap 24 jam	3-5 hari	750 mg
Prostatitis bakterial kronik	500 mg	Setiap 24 jam	28 hari	500 mg
SSSI* dengan komplikasi, UTI** dengan komplikasi, infeksi ginjal akut	250-750 mg 1x sehari bergantung pada tipe dan patogen yang diperkirakan, biasanya 7-14 hari bergantung pada keparahan penyakit			

\*intravena ke rute per-oral setelah beberapa hari), sesuai dengan kondisi pasien dan kebijakan dokter

\*\**Skin and Skin Structure Infection*

\*\*\**Urinary Tract Infection*

Pasien dengan gangguan fungsi ginjal:

- 1) Bersihan kreatinin >50 mL/menit: tidak ada penyesuaian dosis
- 2) Bersihan kreatinin 20-50 mL/menit: dosis awal 250 mg, selanjutnya 125 mg setiap 24 jam, atau dosis awal 500 mg, selanjutnya 250 mg setiap 24 jam.
- 3) Bersihan kreatinin 10-19 mL/menit atau <10 mL/menit (termasuk hemodialisis dan CAPD):

dosis awal 250 mg, selanjutnya 125 mg setiap 48 jam, atau dosis awal 500 mg selanjutnya 125 mg setiap 24 jam.

- 4) Pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan fungsi hati (tetapi fungsi ginjal normal) mendapat dosis yang sama dengan orang dewasa normal.

**d. Peringatan dan Perhatian<sup>178</sup>:**

- 1) Kejang, psikosis toksik, peningkatan tekanan intrakranial, stimulasi sistem saraf pusat yang dapat memicu tremor, gelisah, ansietas, sakit kepala ringan, bingung, halusinasi, paranoid, depresi, mimpi buruk, insomnia, dan pikiran bunuh diri (jarang). Reaksi tersebut dapat terjadi setelah pemberian dosis pertama. Jika terjadi reaksi tersebut, obat harus dihentikan.
- 2) Pemberian secara hati-hati pada pasien dengan gangguan sistem saraf pusat aterosklerosis serebral, epilepsi, disfungsi ginjal, dapat memicu terjadinya kejang.
- 3) Hipersensitivitas dan/atau reaksi anafilaksis. Reaksi tersebut dapat terjadi setelah pemberian dosis pertama. Obat harus dihentikan jika terjadi ruam kulit atau gejala hipersensitivitas lain.
- 4) Kolitis pseudomembran (yang ditandai dengan diare setelah pemberian antibiotik) dengan tingkat keparahan ringan hingga berat. Pada kasus ringan, pemberian obat sebaiknya dihentikan, kasus berat membutuhkan

pemberian cairan dan elektrolit, protein, serta antibiotik.

- 5) Ruptur tendon bahu, tangan, dan *achilles*. Pemberian obat sebaiknya dihentikan jika pasien mengalami nyeri, radang, atau ruptur pada tendon.
- 6) Perlu dipertahankan hidrasi yang cukup pada pasien yang mengonsumsi levofloksasin (untuk mencegah pembentukan urin dengan kepekatan yang tinggi).
- 7) Pemberian secara hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (bersihan kreatinin  $\leq 80$  mL/menit): penyesuaian dosis obat diperlukan untuk menghindari akumulasi levofloksasin.
- 8) Reaksi fototoksitas tingkat sedang sampai berat terjadi pada pasien yang terpajan sinar matahari secara langsung saat mengonsumsi obat ini. Paparan sinar matahari berlebihan sebaiknya dihindari. Pengobatan sebaiknya dihentikan jika fototoksitas (erupsi kulit) terjadi.
- 9) Pada pasien diabetes, perlu pemantauan gula darah karena penggunaan obat ini menyebabkan hiperglikemia atau hipoglikemia simtomatik.
- 10) Disarankan agar selama pengobatan dilakukan penilaian berkala fungsi ginjal, hati, dan hematopoietik.

**e. Interaksi Obat<sup>178</sup>:**

- 1) Berpotensi membentuk kelat jika diberikan bersama ion logam (Al, Cu, Zn, Mg, Ca), antasida yang mengandung Al atau Mg dan obat-obatan yang mengandung Fe, sehingga menurunkan absorpsi levofloksasin. Pemberian obat-obat tersebut harus minimal 2 jam sebelum atau setelah pemberian levofloksasin.
- 2) Penggunaan bersama AINS dapat meningkatkan risiko stimulasi SSP dan terjadi kejang.
- 3) Hiperglikemia atau hipoglikemia jika diberikan bersama obat antidiabetik.
- 4) Pemberian levofloksasin bersama warfarin dapat meningkatkan efek warfarin.
- 5) Pemberian bersama teofilin menyebabkan hambatan metabolisme teofilin sehingga terjadi peningkatan kadar teofilin dalam darah, dan peningkatan risiko efek samping teofilin.
- 6) Penggunaan bersama obat yang dapat memperpanjang interval QTC (misal antiaritmia) dapat meningkatkan risiko kejadian aritmia ventrikel.

**f. Efek Samping<sup>178</sup>:**

- 1) Kejadian efek samping akibat obat selama uji klinik fase 2 dan 3 di Amerika Utara adalah 6,2%. Pada pasien yang mendapat pengobatan dosis berulang, 3,7% menghentikan pengobatan karena mengalami efek samping.

- 2) Pada uji klinik, kejadian berikut diperkirakan akibat obat pada pemberian dosis ganda berulang: diare 1,2%, mual 1,2%, vaginitis 0,8%, flatulens 0,5%, pruritis 0,5%, ruam 0,3%, nyeri perut 0,3%, *genital moniliasis* 0,3%, pusing 0,3%, dispepsia 0,3%, insomnia 0,3%, gangguan pengecapan 0,2%, muntah 0,2%, anoreksia 0,1%, ansietas 0,1%, konstipasi 0,1%, edema 0,1%, kelelahan 0,1%, sakit kepala 0,1%, peningkatan keringat 0,1%, leukorea 0,1%, malaise 0,1%, gugup 0,1%, gangguan tidur 0,1%, tremor 0,1%, dan urtikaria 0,1%.
- 3) Pada uji klinik, kejadian tidak diinginkan (KTD) yang paling sering terjadi pada >3% pasien, tanpa memperhatikan hubungannya dengan obat, antara lain: mual 6,6%, diare 5,4%, sakit kepala 5,4%, konstipasi 3,1%.
- 4) Pada beberapa uji klinik, KTD berikut terjadi pada 1 - 3% pasien: insomnia 2,9%, pusing 2,5%, muntah 2,1%, nyeri perut 2,0%, dispepsia 2,0%, ruam 1,7%, vaginitis 1,8%, flatulens 1,6%, gatal 1,6%, nyeri 1,4%, nyeri dada 1,1%, nyeri punggung 1,0%.
- 5) KTD berikut terjadi pada uji klinik antara 0,5- <1%: agitasi, anoreksia, ansietas, artralgia, mulut kering, sesak napas, edema, kelelahan, demam, gatal pada genital, peningkatan keringat, gugup, faringitis, rinitis, penyakit kulit, somnolen, perubahan pengecapan.

- 6) KTD tambahan yang terjadi pada uji klinik antara 0,3- $<0,5\%$ : gagal jantung, hipertensi, leukorea, infark miokard, myalgia, purpura, tinitus, tremor, urtikaria.
- 7) KTD dengan frekuensi  $<0,3\%$  yang dianggap penting secara medis: koordinasi yang abnormal, mimpi buruk, gangguan fungsi hati, fungsi trombosit, dan fungsi ginjal, gangguan penglihatan, gagal ginjal akut, perburukan diabetes melitus, reaksi agresif, anemia, angina pektoris, ARDS, aritmia, artritis, asma, bradikardi, henti jantung, gangguan serebrovaskuler, kegagalan sirkulasi, koma, bingung, konvulsi (kejang), trombosis koroner, delirium, depresi, diplopia, emboli bekuan darah, ketidakstabilan mental, eritema nodosum, perdarahan saluran cerna, granulositopenia, halusinasi, blok jantung, koma hepatik, hipoglikemia, hipotensi, gangguan konsentrasi, peningkatan *lactate dehydrogenase* (LDH), ikterus, leukositosis, leukopenia, limfadenopati, reaksi manik, defisiensi mental, kelemahan otot, pankreatitis, paralisis, paranoid, hipertensi postural, kolitis pseudomembran, *rhabdomyolisis*, gangguan tidur, stupor, pingsan, takikardi, tendinitis, trombositopenia, vertigo, penurunan berat badan, gangguan sel darah putih.
- 8) Pada uji klinik yang menggunakan dosis berulang, gangguan optalmologi, termasuk

katarak, dan opasitas lentikular pungtata yang multipel, telah ditemukan pada pasien yang diobati dengan kuinolon lainnya. Hubungan antara obat dengan kejadian-kejadian tersebut masih belum pasti.

- 9) Kristaluria dan silindruria telah dilaporkan dengan kuinolon yang lain. Kelainan laboratorium berikut muncul pada 1,9% dari pasien yang mendapat levofloksasin dosis berulang. Tidak diketahui apakah kelainan-kelainan ini disebabkan oleh obat atau oleh penyakitnya.
- 10) Kimia darah: penurunan kadar gula darah dan jumlah limfosit.
- 11) Efek samping pasca pemasaran: KTD serius tambahan yang dilaporkan dari pengalaman pasien pemasaran levofloksasin di luar USA: pneumonitis alergik, syok anafilaktik, reaksi anafilaktoid, disfonia, EEG abnormal, ensefalopati, eosinofilia, eritema multiformis, anemia hemolitik, gagal fungsi banyak organ, palpitasi, parestesia, *Stevens-Johnson's Syndrome*, ruptur tendon, vasodilatasi

### **3. MEROPENEM**

**Serbuk Injeksi 0,5 g, 1 g**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa Negara.**

**a. Indikasi<sup>179</sup>:**

Sebagai terapi tunggal pada orang dewasa dan anak, untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh galur bakteri yang peka, baik tunggal ataupun multipel, oleh mikroorganisme yang sensitif terhadap meropenem:

- 1) pneumonia dan pneumonia nosokomial,
- 2) infeksi saluran kemih,
- 3) infeksi intra-abdominal,
- 4) infeksi ginekologik, misalnya endometritis
- 5) infeksi kulit dan struktur kulit,
- 6) meningitis,
- 7) septikemia,
- 8) terapi empiris untuk dugaan infeksi pada pasien dewasa dengan demam neutropenia. Meropenem digunakan sebagai terapi tunggal atau kombinasi dengan antivirus atau antijamur.

Meropenem terbukti efektif pada terapi tunggal atau kombinasi dengan antimikroba lain dalam pengobatan infeksi polimikroba.

Belum ada pengalaman pada pasien anak dengan neutropenia atau pada pasien imunodefisiensi primer atau sekunder.

**b. Kontraindikasi:**

Hipersensitif terhadap meropenem dan antibiotik golongan yang sama<sup>179</sup>, pasien dengan riwayat reaksi anafilaksis terhadap antibiotik beta-laktam<sup>180</sup>.

**c. Dosis<sup>179</sup>:**

DEWASA

- 1) Infeksi kulit dan struktur kulit, pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi ginekologik seperti endometritis: injeksi intravena 500 mg tiap 8 jam.
- 2) Pneumonia nosokomial, peritonitis, dugaan infeksi pada pasien neutropenia, septikemia: injeksi intravena 1 g tiap 8 jam.
- 3) Meningitis: 2 g tiap 8 jam.

DEWASA DENGAN GANGGUAN GINJAL

- 1) Untuk pasien dengan bersihan kreatinin kurang dari 51 mL/menit, aturan pengurangan dosis sesuai Tabel 30 di bawah ini.

Tabel 30. Aturan Pengurangan Dosis untuk Pasien dengan Bersihan Kreatinin <51 mL/menit

<b>Bersihan kreatinin (mL/menit)</b>	<b>Dosis (tergantung pada jenis infeksi)</b>	<b>Frekuensi</b>
26-50	Dosis anjuran (500 mg atau 1 g atau 2 g)	Setiap 12 jam
10-25	Setengah dosis anjuran (250 mg atau 500 mg atau 1 g)	Setiap 12 jam
<10	Setengah dosis anjuran (250 mg atau 500 mg atau 1 g)	Setiap 24 jam

DEWASA DENGAN INSUFISIENSI HATI

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan insufisiensi hati.

### USIA LANJUT

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien usia lanjut dengan fungsi ginjal normal atau nilai bersihan kreatininnya >50 mL/menit.

### ANAK

- 1) Dosis yang disarankan untuk meningitis: 40 mg/kgBB tiap 8 jam.
- 2) Usia 3 bulan-12 tahun: 10-20 mg/kgBB tiap 8 jam, tergantung jenis dan keparahan infeksi, kepekaan patogen dan kondisi pasien.
- 3) Pada anak dengan berat badan >50 kg diberikan dosis DEWASA.
- 4) Belum ada penelitian pada anak dengan gangguan fungsi ginjal.

#### **d. Peringatan dan Perhatian<sup>179</sup>:**

- 1) Terdapat bukti klinis dan laboratorium tentang alergenitas silang parsial di antara golongan karbapenem dengan antibiotik betalaktam, penisilin, dan sefalosporin. Seperti pada semua antibiotik betalaktam, jarang dilaporkan terjadinya reaksi hipersensitivitas. Sebelum memulai terapi dengan meropenem, pasien perlu ditanya dengan teliti mengenai ada/tidaknya riwayat reaksi hipersensitivitas terhadap antibiotik betalaktam. Meropenem trihidrat harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas. Jika terjadi reaksi alergi terhadap meropenem, pemberian harus dihentikan dan pasien diberikan penanganan yang sesuai.

- 2) Seperti halnya dengan antibiotik lainnya, pertumbuhan berlebihan dari organisme lain yang tidak sensitif dapat terjadi, karena itu setiap pasien memerlukan pengamatan secara berkelanjutan.
- 3) Kadar transaminase dan bilirubin harus dimonitor dengan hati-hati bila meropenem trihidrat diberikan pada pasien dengan penyakit hati.
- 4) Tidak disarankan untuk digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh *methicillin-resistant staphylococci*.
- 5) Meskipun jarang, dilaporkan terjadi *pseudomembranous colitis* pada penggunaan meropenem trihidrat sebagaimana terjadi pada penggunaan antibiotik dalam praktek. Derajat keparahan dapat bervariasi mulai dari yang ringan sampai yang mengancam jiwa. Oleh karena itu, antibiotik harus diresepkan dengan hati-hati pada individu dengan riwayat keluhan gastrointestinal, terutama kolitis. Penting untuk mempertimbangkan diagnosis *pseudomembranous colitis* pada kasus pasien yang mengalami diare sehubungan dengan penggunaan meropenem trihidrat. Walaupun penelitian menunjukkan bahwa toksin yang diproduksi oleh *Clostridium difficile* adalah penyebab utama kolitis yang berhubungan dengan antibiotik, penyebab lain tetap harus dipertimbangkan.

- 6) Pemberian bersama obat yang berpotensi nefrotoksik harus dipertimbangkan dengan hati-hati.
- 7) Serangan kejang dan efek samping SSP lain pernah dilaporkan pada penggunaan meropenem, tetapi biasanya terjadi pada pasien dengan gangguan SSP (contoh: lesi otak atau riwayat serangan kejang) atau meningitis bakterial dan/atau pada pasien dengan fungsi ginjal terganggu.
- 8) Kehamilan kategori B.  
Keamanan meropenem pada kehamilan belum diketahui. Satu-satunya efek samping yang diamati pada studi reproduksi hewan adalah meningkatnya insiden aborsi pada monyet yang terpajan meropenem pada dosis 13 kali dosis manusia. Meropenem diberikan pada ibu hamil hanya jika manfaat terapinya lebih besar dibandingkan risikonya. Penggunaannya harus di bawah supervisi langsung oleh dokter.
- 9) Ibu menyusui  
Meropenem terdeteksi dalam kadar yang sangat kecil pada air susu hewan uji. Meropenem diberikan pada ibu menyusui hanya jika manfaat terapeutiknya lebih besar dibandingkan risikonya.
- 10) Anak  
Keamanan dan efikasi pada bayi <3 bulan belum dapat dipastikan. Belum disarankan penggunaan meropenem untuk anak usia ini.

Belum ada penelitian untuk anak dengan gangguan fungsi hati dan ginjal.

- 11) Efek pada kemampuan mengendarai dan menjalankan mesin, belum ada data, tetapi tidak diharapkan meropenem akan mempengaruhi kemampuan mengendarai dan menjalankan mesin.

**e. Interaksi Obat<sup>179</sup>:**

- 1) Probenesid berkompetisi dengan meropenem pada sekresi tubular aktif dan dengan demikian menghambat ekskresi renal, menyebabkan peningkatan waktu paruh eliminasi dan kadar plasma meropenem. Karena potensi dan lama kerja meropenem tanpa probenesid sudah memadai, pemberian bersama probenesid dengan meropenem tidak disarankan.
- 2) Efek potensial meropenem terhadap ikatan protein dari obat lain atau metabolisme, belum diteliti. Ikatan protein meropenem cukup rendah (sekitar 2%), karena itu kemungkinan tidak akan terjadi interaksi dengan senyawa lain atas dasar ikatan protein.
- 3) Meropenem dapat menurunkan kadar serum asam valproat sampai kadar subterapi.

**f. Efek Samping<sup>179</sup>:**

Efek samping yang serius jarang ditemukan. Efek samping yang dilaporkan adalah sebagai berikut:

- 1) Reaksi lokal pada tempat suntikan: inflamasi, tromboflebitis, nyeri pada tempat suntikan.

- 2) Reaksi kulit: ruam, pruritus, urtikaria. Jarang terjadi, reaksi kulit yang berat, seperti eritema multiformis, sindrom *Stevens-Johnson's* dan nekrolisis epidermal toksik.
- 3) Reaksi alergi sistemik hipersensitivitas: jarang terjadi. Reaksi tersebut termasuk angioedema dan manifestasi anafilaksis seperti syok, hipotensi dan depresi pernapasan.
- 4) Reaksi saluran cerna: nyeri perut, mual, muntah, diare, *pseudomembranous colitis*.
- 5) Darah: trombositemia, eosinofilia, trombositopenia, leukopenia dan neutropenia. Uji *Coombs* langsung atau tidak langsung yang positif dan pengurangan waktu tromboplastin parsial dapat terjadi.
- 6) Fungsi hati: peningkatan kadar serum bilirubin, transaminase, fosfatase alkali, dan laktat dehidrogenase.
- 7) Sistem saraf pusat: sakit kepala, parestesia. Konvulsi jarang terjadi dan hubungan kausal dengan meropenem belum jelas.
- 8) Lain-lain: kandidiasis oral dan vaginal.

#### **4. SEFOTAKSIM**

**Serbuk injeksi 500 mg, 1 g, dan 2 g**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa Negara.**

##### **a. Indikasi<sup>181</sup>:**

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang sensitif

terhadap sefotaksim, antara lain:

- 1) Infeksi saluran pernapasan bawah (termasuk pneumonia)
- 2) Infeksi kulit dan struktur kulit
- 3) Infeksi tulang dan sendi
- 4) Infeksi intra-abdominal
- 5) Infeksi saluran kemih
- 6) Infeksi pada alat kelamin wanita
- 7) Meningitis
- 8) Septikemia
- 9) Bakteremia
- 10) Pencegahan infeksi pascaoperasi
- 11) Belum ada data klinis yang cukup untuk mendukung pengobatan terhadap infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* dan infeksi *paratyphi* A dan B
- 12) Sefotaksim tidak efektif terhadap *Treponema pallidum* dan *Clostridium difficile*
- 13) Pada infeksi parah yang mengancam jiwa, kombinasi sefotaksim dan aminoglikosida dapat diberikan tanpa menunggu hasil tes sensitivitas. Kedua sediaan tersebut harus diberikan secara terpisah, tidak dicampur dalam satu *syringe*.
- 14) Infeksi karena *Pseudomonas aeruginosa* perlu antibiotik lain yang efektif terhadap *Pseudomonas*.

**b. Kontraindikasi<sup>181</sup>:**

- 1) Pasien yang hipersensitif terhadap antibiotik golongan sefalosporin.

- 2) Pasien yang hipersensitif terhadap penisilin, kemungkinan terjadinya reaksi alergi silang harus dipertimbangkan.

**c. Dosis<sup>181</sup>:**

- 1) Dosis untuk orang dewasa dan anak usia >12 tahun: 1 g setiap 12 jam
- 2) Infeksi sedang sampai berat: 1-2 g setiap 6-8 jam.
- 3) Infeksi berat atau mengancam jiwa: 2 g setiap 4 jam.
- 4) Dosis maksimum: 12 g per hari.
- 5) Pencegahan infeksi pascaoperasi: 1 g IM atau IV, diberikan 30-90 menit sebelum tindakan bedah.
- 6) *Sectio caesarea*: dosis pertama 1 g secara IV diberikan segera setelah *umbilical cord* diklem, kemudian 1 g diberikan IM atau IV pada 6 dan 12 jam setelah dosis pertama.
- 7) Gonore tanpa komplikasi pada orang dewasa: sefotaksim 1 g IM sebagai dosis tunggal.
- 8) Untuk bakteri yang kurang sensitif, dosis dapat ditingkatkan.
- 9) Periksa adanya infeksi sifilis sebelum pengobatan dimulai.

Anak

- 1) Bayi dan anak <12 tahun: 50-100 mg/kg bb/hari.
- 2) Dosis terbagi dengan interval waktu 6-12 jam.
- 3) Untuk infeksi yang mengancam jiwa, dosis per hari 150-200 mg/kg bb.

- 4) Karena bersihan ginjal pada bayi prematur belum sempurna, maka dosis per hari tidak boleh lebih dari 50 mg/kg bb.

#### Pasien dengan gangguan ginjal

- 1) Pada bersihan kreatinin  $\geq 20$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>: tidak perlu modifikasi dosis lazim.
- 2) Pada pasien dengan bersihan kreatinin  $< 20$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>: perlu dilakukan modifikasi dosis dan/atau frekuensi pemberian tergantung pada tingkat kerusakan ginjalnya. Pada pasien tersebut, turunkan dosis menjadi  $\frac{1}{2}$  dosis lazim.
- 3) Pada pasien hemodialisis: 0,5-2 g diberikan dalam dosis tunggal per hari dan berikan dosis setelah setiap periode dialisis.

#### Lama pengobatan

Tergantung dari jenis infeksi, tetapi secara umum obat harus diteruskan minimal 48-72 jam setelah pasien tidak demam atau eradikasi kuman infeksi tercapai. Pada infeksi karena *Streptococcus pyogenes*: obat harus dilanjutkan selama 10 hari untuk mengurangi risiko demam reumatik dan glomerulonefritis.

#### **d. Peringatan dan Perhatian<sup>181</sup>:**

- 1) Pada pengobatan dengan sefotaksim, seperti antibiotik sefalosporin lainnya, reaksi alergi tidak dapat dihindarkan.
- 2) Penggunaan jangka panjang dapat mengakibatkan pertumbuhan beberapa organisme yang tidak sensitif, terutama

*candida* dan *pseudomonas*. Vaginitis dan moniliasis dapat terjadi pada <1% pasien. Selama pemakaian sefotaksim, galur yang resisten dari beberapa organisme dapat berkembang, terutama *enterobacter*, *Ps. aeruginosa*, dan *serratia*. Harus dilakukan pengamatan yang seksama terhadap pemakaian sefotaksim. Bila terjadi superinfeksi pada penggunaan sefotaksim, harus dilakukan pengobatan yang sesuai.

- 3) Pada pasien dengan riwayat penyakit saluran cerna, sefotaksim dapat menyebabkan kolitis.
- 4) Keamanan penggunaan sefotaksim selama masa kehamilan belum diketahui, maka penggunaan pada masa kehamilan hanya bila sangat diperlukan.
- 5) Penelitian reproduksi pada mencit dan tikus dengan dosis 30 kali dosis manusia, tidak menunjukkan adanya gangguan fertilitas atau kerusakan janin.
- 6) Sefotaksim harus digunakan secara hati-hati pada wanita yang sedang menyusui karena sefotaksim didistribusikan ke dalam air susu ibu.
- 7) Seperti halnya antibiotik sefalosporin lainnya, sefotaksim menyebabkan hasil positif palsu pada pemeriksaan glukosa urin dengan larutan cupri sulfat (reagen *Benedict's*, *Clintest*<sup>®</sup>) sefotaksim juga akan meningkatkan kadar kreatinin dalam serum atau urin. Penggunaan

sefotaksim dapat menyebabkan hasil positif pada tes *Coombs*'.

- 8) Pemeriksaan fungsi ginjal harus dilakukan jika sefotaksim dikombinasi dengan golongan *aminoglycoside*. Jika dibutuhkan dosis yang lebih besar, gunakan 2 g serbuk kering injeksi, sedangkan untuk bayi, bayi prematur dan anak gunakan 500 mg.

**e. Interaksi Obat<sup>181</sup>:**

- 1) Studi *in vitro* menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri sefotaksim dan aminoglikosida bersifat aditif/sinergis terhadap beberapa organisme termasuk beberapa galur *Ps. aeruginosa* dan *S. marcescens*. Akan tetapi, sifat sinergisme tidak dapat diprediksi dan sifat antagonisme juga dapat terjadi bila sefotaksim dikombinasi dengan aminoglikosida.
- 2) Pemberian bersama probenesid akan meningkatkan kadar sefotaksim dalam serum.

**f. Efek Samping<sup>181</sup>:**

- 1) Gangguan saluran cerna: anoreksia, diare, mual, muntah, nyeri perut dan kolitis.
- 2) Pada keadaan inflamasi intestinal yang disebabkan oleh pemberian sefotaksim, hal tersebut akan membahayakan jiwa pasien, sehingga pemberian sefotaksim harus segera dihentikan dan pengobatan awal yang tepat harus diberikan. Sebaiknya hindari pemberian obat yang dapat menghambat peristaltik usus.

- 3) Perubahan hematologik: neutropenia, leukopenia, granulositopenia, trombositopenia.
- 4) Pada pengobatan lebih dari 10 hari: lakukan *monitoring blood count*.
- 5) Reaksi hipersensitivitas: ruam (makulopapular atau *erythematous*), pruritus, demam dan eosinofilia.
- 6) Pada nefritis interstisial dapat terjadi syok anafilaksis yang mengancam jiwa pasien dan membutuhkan tindakan darurat untuk mengatasinya.
- 7) Efek lokal: terjadi pada tempat penyuntikan. Pada pemberian sefotaksim IV dapat menyebabkan flebitis dan tromboflebitis. Pemberian IM dapat menyebabkan nyeri, indurasi, dan nyeri tekan pada tempat penyuntikan.
- 8) Efek terhadap ginjal: peningkatan sementara kadar kreatinin serum dan/atau BUN, atau alanin aminopeptidase dalam urin (merupakan indikasi adanya kerusakan sementara dari tubular).
- 9) Efek samping lain (jarang terjadi): peningkatan sementara kadar SGOT, SGPT, LDH, bilirubin dan alkalin fosfatase dalam serum. Sakit kepala, agitasi, konfusi, kelelahan dan berkeringat pada malam hari.

## **E. ANALGESIK NON-OPIOID**

### **1. PARASETAMOL (ASETAMINOFEN)**

**Tablet 100 mg, 125 mg, 325 mg, 500 mg, 600 mg, dan 650 mg**

**Kaplet 500 mg, 600 mg, 650 mg**

**Kaplet Salut Selaput 500 mg**

**Suppositoria 80 mg, 125 mg, 160 mg, 240 mg, 250 mg**

**Drop 60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL, 100 mg/mL**

**Sirup 100 mg/mL, 120 mg/5 mL, 120 mg, 125 mg, 160 mg/5 mL, 250 mg/5 mL**

**Infus 10 mg/mL**

#### **Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa Negara.**

#### **a. Pendahuluan:**

Parasetamol atau asetaminofen merupakan analgesik antipiretik yang relatif aman digunakan. Pada masa pandemi COVID, obat ini bisa dijadikan sebagai terapi suportif pilihan mengatasi demam pada penderita COVID-19.

#### **b. Indikasi:**

- 1) Untuk menurunkan demam yang menyertai flu; dan demam setelah imunisasi.
- 2) Meringankan rasa nyeri pada nyeri ringan seperti sakit kepala, sakit gigi dan sakit pada otot.

#### **c. Kontraindikasi:**

Jangan digunakan pada penderita yang menderita kerusakan hati hipersensitif terhadap parasetamol.

**d. Dosis:**

- 1) 3-4x sehari. Minimum interval penggunaan dosis adalah 4 jam dan tidak melebihi 4x dalam 24 jam.
- 2) Dewasa: 500 mg-1.000 mg, 3-4x sehari; Anak 6-12 tahun, 250 mg-500 mg, 3-4x sehari.

**e. Peringatan dan Perhatian:**

- 1) Jika masih demam lebih dari 2 hari (48 jam) atau jika masih merasa sakit (nyeri) lebih dari 5 hari, hubungi dokter.
- 2) Parasetamol dilaporkan mempotensi efek obat antikoagulan oral.
- 3) Hubungi dokter sebelum menggunakan obat ini jika anda hamil atau menyusui.
- 4) Hati-hati penggunaan obat ini pada penderita penyakit ginjal.
- 5) Penggunaan obat ini pada penderita yang mengonsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko kerusakan fungsi hati.
- 6) Penggunaan dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan hati.
- 7) Tidak dianjurkan penggunaan bersama obat lain yang mengandung parasetamol.

**f. Interaksi Obat:**

- 1) Antikoagulan: penggunaan parasetamol jangka panjang dapat meningkatkan efek antikoagulan kumarin.
- 2) Sitotoksik: parasetamol dapat menghambat metabolisme busulvan intravena (monitor

selama 72 jam pemberian bersama dengan parasetamol).

- 3) Hipolipidemik: absorpsi parasetamol menurun karena kolestiramin.
- 4) Metoklopramid: absorpsi parasetamol meningkat karena metoklopramid.
- 5) Kolestiramin menurunkan absorpsi parasetamol.
- 6) Parasetamol dapat menghambat metabolisme busulfan yang diberikan secara intravena (disarankan untuk memberikan busulfan secara hati-hati dalam waktu 72 jam pada pemberian bersama dengan parasetamol).

**g. Efek Samping:**

Penggunaan dosis tinggi dapat menimbulkan kerusakan hati, reaksi hipersensitivitas seperti kemerahan atau gatal pada kulit. Hentikan penggunaan obat dan segera hubungi dokter jika mengalami efek samping.

**F. AGONIS ADRENORESEPTOR BETA-2 SELEKTIF**

**1. SALBUTAMOL SULFAT**

**Tablet 2 mg dan 4 mg**

**Kaplet 2 mg dan 4 mg**

**Kapsul 2 mg dan 4 mg**

**Sirup 2 mg/5 mL**

**Aerosol 100 mcg**

**Cairan inhalasi 100 mcg**

**Cairan injeksi 500 mcg/mL**

## **Serbuk inhalasi 200 mcg**

### **Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa Negara.**

#### **a. Pendahuluan:**

Salbutamol merupakan bronkodilator dari golongan agonis beta2-adrenergik selektif.

Pemberian pada manusia secara inhalasi, salbutamol akan memberikan efek bronkodilatasi yang signifikan dalam 15 menit dan akan berlangsung selama 3-4 jam. Umumnya juga diabsorpsi baik pada penggunaan per oral dan akan memberi efek bronkodilatasi sampai 8 jam.<sup>182</sup>

Studi observasional prospektif pada 263 anak sesuai kriteria WHO untuk *non severe pneumonia* dan *wheeze*, 85% memberi respon kepada bronkodilator salbutamol, tanpa antibiotik. Pada *follow up*, 96% gejala membaik pada hari ke-3 dan 97% pada hari ke-5 dan 7.<sup>183</sup>

Pada pandemi COVID-19, salbutamol dapat digunakan sebagai *supporting* terapi pada penderita yang membutuhkan terapi bronkodilator, termasuk bila disertai penyakit lain seperti asma, PPOK atau mengalami reaksi bronkospastik.

Bentuk sediaan yang digunakan adalah inhaler (*Metered Dose Inhalers/MDI*) sebagai pengganti nebuliser untuk mencegah penularan.<sup>184,185</sup>

#### **b. Indikasi<sup>186</sup>:**

- 1) Kejang bronkus pada semua jenis asma bronkial, bronkitis kronis dan emfisema.

- 2) Pengelolaan rutin bronkospasma kronis yang tidak responsif terhadap terapi konvensional.
- 3) Pengobatan asma berat yang akut (status *asthmaticus*).

**c. Kontraindikasi**<sup>186</sup>:

Penderita yang hipersensitif terhadap obat ini.

Salbutamol tidak boleh digunakan pada penanganan aborsi selama kehamilan trimester pertama dan kedua

**d. Dosis**<sup>186</sup>:

Tablet

Dewasa (>12 tahun): 1-2 tablet, 3-4x sehari.

Dosis dapat dinaikkan secara berangsur.

Untuk lansia diberikan dosis awal yang lebih rendah.

Anak usia 2-6 tahun: ½-1 tablet, 3-4x sehari.

Anak usia 6-12 tahun: 1 tablet, 3-4x sehari.

Sirup

Dewasa (>12 tahun): sehari 3-4x sehari 5-10 mL.

Anak usia 2-6 tahun: sehari 3-4x sehari 2,5-5 mL.

Anak usia 6-12 tahun: sehari 3-4x sehari 5 mL.

Cairan inhalasi

Dewasa dan anak: dosis awal yang sesuai melalui inhalasi adalah 2,5 mg. Dosis dapat ditingkatkan sampai 5 mg, terapi diulangi 4x sehari. Pada orang dewasa, dosis yang lebih tinggi sampai 40 mg per hari, dapat diberikan di bawah pengawasan medis yang ketat di rumah sakit untuk pengobatan obstruksi saluran napas yang parah. Efek klinis

dari salbutamol yang dinebulasi pada bayi di bawah 18 bulan tidak dapat dipastikan.

Hipoksia sementara dapat terjadi, terapi oksigen tambahan harus dipertimbangkan.

**e. Peringatan dan Perhatian<sup>186</sup>:**

- 1) Hati-hati jika diberikan pada penderita *thyrotoxicosis*, hipertensi, gangguan kardiovaskular, hipertiroid dan diabetes melitus.
- 2) Meskipun tidak terdapat bukti teratogenitas, sebaiknya penggunaan salbutamol selama kehamilan trimester pertama hanya jika benar-benar diperlukan.
- 3) Hati-hati penggunaan pada wanita menyusui karena kemungkinan diekskresi melalui air susu.
- 4) Hati-hati penggunaan pada anak <2 tahun karena keamanannya belum diketahui dengan pasti.
- 5) Pemberian intravena pada pasien diabetes, perlu dimonitor kadar gula darah.
- 6) Cairan inhalasi harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang diketahui telah menerima dosis besar obat simpatomimetik lain.
- 7) Kombinasi salbutamol nebulasi dengan antikolinergik nebulasi harus digunakan dengan hati-hati.
- 8) Hipokalemia yang berpotensi serius dapat terjadi dari terapi  $\beta$ 2-agonis, terutama dari

pemberian parenteral dan nebulasi.

- 9) Perhatian khusus disarankan pada asma akut parah karena efeknya dapat ditingkatkan oleh pemberian bersama turunan *xanthine* (misalnya teofilin), steroid, atau diuretik dan oleh hipoksia. Direkomendasikan kadar kalium serum dipantau pada situasi tersebut.

**f. Interaksi Obat<sup>186</sup>:**

- 1) Efek salbutamol dihambat oleh  $\beta_2$  antagonis.
- 2) Pemberian bersama monoamine oksidase dapat menimbulkan hipertensi berat.
- 3) Salbutamol dan beta-bloker non-selektif seperti propanolol, tidak boleh diberikan bersama.

**g. Efek Samping<sup>186</sup>:**

- 1) Tremor (terutama di tangan), ketegangan, sakit kepala, kram otot, palpitasi.
- 2) Takikardi, aritmia, vasodilatasi perifer, gangguan tidur dan tingkah laku.
- 3) Bronkospasme paradoksikal, urtikaria, angiodema, hipotensi, kolaps.
- 4) Hipokalemi pada dosis tinggi.
- 5) Nyeri pada pemberian injeksi intramuskular. Hipoksemia, efek metabolik (peningkatan asam lemak bebas, glukosa, laktat, piruvat, insulin).

## **G. OBAT SISTEM SARAF PUSAT-GOLONGAN BENZODIAZEPIN**

### **1. MIDAZOLAM**

**Cairan Injeksi 1 mg/mL, 5 mg/mL**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa Negara.**

#### **a. Pendahuluan**

Midazolam termasuk dalam golongan benzodiazepin kerja pendek yang berefek *anxiolytic* dan sedatif-hipnotik. Tolerabilitas lokal sangat baik, sehingga hanya sedikit menurunkan tekanan darah dan depresi pernapasan pada pemberian dosis rendah. Midazolam bisa digunakan untuk induksi anestesi dan sedasi pasca operasi (jangka panjang) terutama untuk pasien perawatan intensif. Dibandingkan dengan golongan benzodiazepin lainnya, midazolam menunjukkan onset kerja yang cepat dan eliminasi hati yang cepat (waktu paruh 2 hingga 4 jam; klirens 400 hingga 600 ml/menit).<sup>187</sup>

#### **b. Indikasi<sup>188</sup>:**

- 1) Premedikasi sebelum induksi anestesi (pemberian IM).
- 2) Sedasi basal sebelum tindakan diagnostik atau tindakan bedah dilakukan melalui anestesi lokal (pemberian IV).
- 3) Induksi dari *conscious anesthesia*. Sebagai zat penginduksi pada anestesi inhalasi atau suatu komponen penginduksi tidur dalam kombinasi

anestesi, termasuk anestesi total (injeksi IV).

**c. Kontraindikasi<sup>188</sup>:**

Pasien hipersensitif terhadap benzodiazepin, insufisiensi paru akut, depresi pernapasan.

**d. Dosis<sup>188</sup>:**

**1) Premedikasi sebelum induksi anestesi:**

Pemberian intramuskular: Pada penderita yang mengalami nyeri sebelum tindakan bedah, pemberian tunggal atau kombinasi dengan antikolinergik dan mungkin dengan analgesik.

Dewasa: 0,07-0,10 mg/kg bb secara IM. disesuaikan dengan umur dan keadaan penderita. Dosis lazim adalah 5 mg.

Lansia dan pasien lemah: 0,025-0,05 mg/kgBB secara IM. Dosis ini sebaiknya diberikan 30 menit sebelum induksi anestesi.

**2) Sedasi basal intravena**

Untuk sedasi basal pada tindakan diagnostik atau bedah yang dilakukan dengan anestesi lokal.

Dosis permulaan: 2,5 mg, 5-10 menit sebelum permulaan operasi. Selanjutnya dosis 1 mg dapat diberikan jika diperlukan. Biasanya tidak diperlukan total dosis lebih dari 5 mg untuk mencapai efek yang diinginkan.

Dalam kasus penyakit berat, terutama jika kondisi umum pasien lemah atau pasien usia lanjut, dosis permulaan harus diturunkan menjadi 1-1,5 mg. Biasanya tidak diperlukan total dosis lebih dari 3,5 mg untuk mencapai

efek yang diinginkan.

### 3) **Induksi *conscious anesthesia***

Dosis induksi anestesi adalah 10 mg IV.

Pada umumnya dicapai tingkat ketidaksadaran yang cukup setelah 2-3 menit. Dosis dikurangi pada lansia (diatas 55 tahun).

Dosis pemeliharaan: untuk pemeliharaan dapat dilanjutkan dengan penyuntikan dosis rendah secara IV. Dosis dan interval berbeda tergantung pada reaksi individu. Dosis tambahan diberikan hanya jika telah dilakukan evaluasi menyeluruh dan menunjukkan perlunya efek sedasi.

### **Pada pasien positif COVID-19**<sup>189</sup>:

#### 1) ***Acute respiratory distress***

Diberikan sebagai tambahan bersama dengan morfin: 1-2 mg subkutan, maksimal 4x tiap jam.

Lansia merupakan golongan yang berisiko tinggi terhadap infeksi COVID-19. Oleh karena pandemi COVID-19, *The Association for Geriatric Palliative Medicine* (FGPG) merekomendasikan integrasi pendekatan perawatan paliatif untuk lansia di rumah atau *in patient setting* di Eropa. Midazolam adalah salah satu obat yang dapat digunakan untuk mengobati salah satu gejala pada pasien COVID-19 ini.

#### 2) **Anestesi pada intubasi trakea**<sup>190</sup>

Intubasi trakea merupakan prosedur yang

tidak memerlukan anestesi umum. Midazolam diberikan sebagai salah satu obat anestesi pada prosedur ini: 1,0 mg/kg/jam secara bolus IV (dapat juga diberikan secara oral, IM atau rektal, bentuk oral terutama untuk sedasi anak).

Intubasi trakea merupakan salah satu faktor risiko independen pada infeksi pernapasan. Peneliti di Tiongkok melakukan analisis retrospektif terhadap anestesi, metode intubasi, komplikasi, suhu tubuh, dan hasil uji asam nukleat pada 12 pasien dengan pneumonia-COVID-19. Intubasi trakea dilakukan pada *positive pressure filter hood* dan menggunakan APD yang sesuai. Seluruh pasien berhasil dilakukan intubasi trakea dengan bronkoskopi tanpa komplikasi serius. Anestesi yang diberikan: midazolam, propofol, morfin/fentanil. Sembilan tenaga kesehatan yang melakukan intubasi tidak mengalami demam, dan tes asam nukleat dari usap tenggorok negatif.

**e. Peringatan dan Perhatian:**

- 1) Pemberian parenteral pada golongan pasien yang mempunyai risiko tinggi, lansia, pasien gagal ginjal kronis atau gangguan fungsi hati.<sup>188</sup>
- 2) Pada pasien dengan sirosis hati, pasien yang sakit kritis, eliminasi obat yang terganggu dan durasi tindakan yang lebih lama harus diperhatikan. Demikian juga, pada lansia,

terjadinya respons yang lebih kuat harus dicatat, karena peningkatan sensitivitas sistem saraf pusat terhadap benzodiazepin pada lansia. Pada populasi yang berisiko seperti tersebut di atas, dosis normal midazolam harus dikurangi<sup>187</sup>

- 3) Bayi prematur dan bayi baru lahir<sup>188</sup>
- 4) Kehamilan (kategori B) dan ibu menyusui<sup>188</sup>

**f. Interaksi Obat<sup>188</sup>:**

- 1) Pemberian bersama dengan simetidin (bukan ranitidin) telah dilaporkan menurunkan klirens midazolam.
- 2) Midazolam meningkatkan efek sedatif sentral dari neuroleptik, *tranquilizer*, antidepresan, zat-zat penginduksi tidur, analgesik dan anestetik (potensi ini secara terapi dapat menguntungkan pada kasus tertentu sehingga menjadi perhatian khusus pada pasien risiko tinggi).
- 3) Potensiasi dengan alkohol dapat memberikan efek yang tidak terduga (jangan mengonsumsi minuman mengandung alkohol sedikitnya 12 jam setelah pemberian midazolam parenteral).

**g. Efek Samping<sup>188</sup>:**

- 1) Sedikit menurunkan tekanan darah arteri, denyut nadi dan pernapasan.
- 2) Kardiorespirasi berat, termasuk depresi pernapasan, apnea, penghentian pernapasan/jantung tiba-tiba, jarang terjadi (kejadian

seperti ini lebih mudah terjadi pada lansia dan pasien penderita insufisiensi pernapasan atau gangguan fungsi jantung, terutama pada pemberian dosis tinggi).

- 3) Mual, muntah, sakit kepala, pusing, mengantuk, ataksia, halusinasi, episode amnesia, reaksi alergi seperti ruam, pruritus.
- 4) Benzodiazepin mengurangi aliran darah otak dan metabolisme otak, tetapi lebih sedikit dibanding barbiturat.

## **H. PENGECER DAHAK**

### **1. ASETILSISTEIN**

**Kapsul 200 mg**

**Kaplet salut selaput 200 mg**

**Tablet effervescent 600 mg**

**Granula 100 mg, 200 mg**

**Sirup kering 100 mg/ 5 mL**

**Cairan inhalasi 100 mg/mL**

**Cairan infus 200 mg**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan beberapa Negara.**

#### **a. Pendahuluan**

Asetilsistein atau N-asetilsistein sebagai mukolitik/pengencer dahak, juga digunakan untuk pengobatan pada keracunan parasetamol. Efek sebagai mukolitik karena kemampuan asetilsistein untuk memecah disulfida pada glikoprotein dengan

berat molekul tinggi pada mukus, sehingga mengurangi kekentalan. Sedangkan pada keracunan parasetamol, karena efek asetilsistein dalam melindungi hati dengan meningkatkan kembali jumlah *glutation* pada hati yang berkurang, karena peningkatan metabolit elektrofilik parasetamol yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan respon imun.<sup>191</sup>

Asetilsistein yang berperan sebagai prekursor pada pembentukan antioksidan *glutation* di dalam tubuh merupakan faktor penting dalam memelihara sistim dalam sel paru dan perlindungan dari penyakit virus.<sup>192</sup>

Berdasarkan sifat sebagai antioksidan tersebut maka asetilsistein mempunyai potensi yang dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan dalam penyakit virus.

Penelitian penggunaan N-asetilsistein pada COVID-19 masih sangat terbatas dan efektivitasnya secara klinik masih perlu diteliti lebih lanjut.<sup>191</sup>

**b. Indikasi:**

Mengencerkan dahak yang kental pada bronkus dan paru, seperti pada: bronkitis akut, kronik, dan akut berulang, bronkiektasis, emfisema, *mucovisidosis*, sehingga dapat dikeluarkan dengan mudah.<sup>193</sup>

**c. Kontraindikasi:**

Hipersensitif terhadap asetilsistein.<sup>193</sup>

**d. Dosis**<sup>193</sup>:

- 1) Dewasa dan anak >14 tahun: 1 kapsul 2-3x sehari (setara dengan 400-600 mg N-asetilsistein per hari)  
Untuk anak 6-14 tahun: 1 kapsul 2x sehari (setara dengan 400 mg N-asetilsistein per hari).
- 2) Pada kasus mukovisidosis:  
Anak >6 tahun: 1 kapsul 3x sehari (setara dengan 600 mg N-asetilsistein per hari).  
Untuk anak <6 tahun dipertimbangkan untuk sediaan lain yang sesuai.
- 3) Sediaan kapsul diberikan setelah makan, dengan sejumlah air.

**e. Peringatan dan Perhatian**<sup>193</sup>:

- 1) Selama pengobatan, penderita asma harus dimonitor, pengobatan dihentikan bila ada tanda-tanda bronkospasme.
- 2) Bau sulfur yang ada bukan tanda dari kerusakan obat, hanya merupakan sifat zat berkhasiatnya.
- 3) Pada penderita dengan riwayat gastritis, sebaiknya diberikan setelah makan.
- 4) Pemberian pada wanita hamil dan menyusui  
Pada beberapa penelitian baik pada hewan maupun manusia menunjukkan pemberian asetilsistein tidak menimbulkan efek teratogenik maupun efek samping berbahaya, akan tetapi selama kehamilan dan menyusui pemberian asetilsistein harus di bawah pengawasan dokter.

Pemberian pada anak yang masih minum ASI dan anak kecil <1 tahun, asetilsistein dapat digunakan hanya pada kejadian yang mengancam hidup dan selalu di bawah kontrol medis yang ketat. Sebagai perhatian, dosis pada bayi yang baru lahir, belum tersedia data yang lengkap.

**f. Interaksi Obat<sup>193</sup>:**

- 1) Pemberian bersama obat penekan batuk (antitusif) dapat menyebabkan penghentian sekresi yang berbahaya, seiring berkurangnya batuk.
- 2) Penggunaan dengan tetrasiklin HCl harus diberikan secara terpisah dengan interval waktu sekurangnya 2 jam.
- 3) Pemberian bersama nitrogliserin mungkin dapat menyebabkan peningkatan efek vasodilatasi dan aliran darah dari nitrogliserin.

**g. Efek Samping<sup>193</sup>:**

- 1) Pirosis, mual, muntah, dan diare jarang terjadi.
- 2) Stomatitis, pusing dan telinga berdengung (tinitus).
- 3) Reaksi alergi, seperti gatal, urtikaria, *cutaneous eruption (exanthema, rash)*, kesulitan bernapas (bronkospasme), denyut jantung yang cepat dan turunnya tekanan darah.  
Bronkospasme pada pasien dengan bronkus yang hiper reaktif, disebut "*Hyper Responder*" (yaitu pada pasien dengan peningkatan sensitivitas akibat berbagai stimuli).

## I. **INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG)**

### **Infus**

#### **Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan negara lain; obat uji COVID-19.**

#### **a. Pendahuluan**

Imunoglobulin manusia telah menggantikan imunoglobulin asal hewan (antisera) yang sering dihubungkan dengan hipersensitivitas. Injeksi imunoglobulin menghasilkan perlindungan yang berlangsung untuk beberapa minggu.<sup>194</sup>

Ada dua tipe sediaan imunoglobulin manusia, yaitu:

1) Imunoglobulin normal (Globulin Gamma)

Imunoglobulin normal manusia (HNIG) dibuat dari kumpulan sedikitnya donasi 1000 plasma manusia; mengandung antibodi untuk campak, *mumps*, varisela, hepatitis A, dan virus lain yang sering ada di tengah masyarakat.<sup>194</sup>

2) Imunoglobulin spesifik.

Imunoglobulin spesifik disiapkan dari plasma donor terpilih yang memiliki kadar tinggi dari antibodi spesifik yang diperlukan.<sup>194</sup>

Mengingat SARS-CoV-2 menimbulkan efek peradangan hiperaktif, saat ini sedang dilakukan beberapa penelitian terhadap agen yang memodulasi respon imun, salah satunya adalah imunoglobulin. Pada saat ini hasil penelitian/uji klinik terkait imunoglobulin masih terbatas. Namun, dari beberapa referensi dapat diketahui

bahwa immunoglobulin dapat bermanfaat sebagai terapi tambahan terhadap COVID-19 untuk derajat berat hingga kritis antara lain:

- 1) Uji klinik fase 3 pada pasien COVID-19 derajat berat (pasien rawat inap, *resting room-air* SpO<sub>2</sub> of  $\leq 93\%$  atau PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio  $< 300$  mmHg).<sup>195</sup>
- 2) *Inpatient Treatment with Anti-Coronavirus Immunoglobulin* (ITAC), uji klinik menggunakan *Anti-Coronavirus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin* (hIVIG), akan dilakukan uji klinik fase 3.<sup>196</sup>

Berdasarkan pedoman pengobatan COVID-19 yang dikeluarkan oleh NIH, terdapat 2 (dua) jenis imunoglobulin untuk terapi COVID-19 yaitu:

- 1) Imunoglobulin spesifik SARS-CoV-2  
Tidak ada data penggunaan imunoglobulin spesifik SARS-CoV-2 untuk pengobatan COVID-19.<sup>55</sup>
- 2) Imunoglobulin non-spesifik SARS-CoV-2  
Penggunaan IVIG non-spesifik SARS-CoV-2 direkomendasikan hanya untuk uji klinik. Namun rekomendasi ini tidak boleh menghalangi penggunaan IVIG jika sebaliknya diindikasikan untuk pengobatan komplikasi yang muncul selama COVID-19.<sup>56</sup>

Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2 menyatakan bahwa IVIG merupakan produk derivatif plasma pendonor yang dapat memberikan proteksi imun secara pasif terhadap berbagai macam patogen.<sup>32</sup>

**b. Indikasi:**

**Obat terdaftar:**

Imunodefisiensi humoral primer; purpura trombositopenik idiopatik (ITP).<sup>197</sup>

**Obat uji:**

Sebagai obat COVID-19 kondisi berat dan kritis.

**Berdasarkan informasi IDAI:**

- 1) Pasien anak terkonfirmasi COVID-19 gejala berat hingga kritis.
- 2) Pasien anak terkonfirmasi COVID-19 dengan MIS-C.<sup>198</sup>

**c. Kontraindikasi:**

Riwayat anafilaksis atau respon sistemik berat terhadap imunoglobulin manusia; riwayat antibodi IgA karena kemungkinan timbul reaksi berat terhadap IgA.<sup>197</sup>

**d. Mekanisme Kerja:**

IVIG berinteraksi dengan sejumlah komponen berbeda dari sistem kekebalan, termasuk sitokin, komplemen, reseptor Fc dan beberapa molekul imunokompeten permukaan sel. IVIG juga mempengaruhi sel efektor yang berbeda dari sistem kekebalan (limfosit B dan T, sel dendritik, dll.) dan mengatur berbagai gen. Mekanisme aksi utamanya diyakini bergantung pada Fc dan bergantung pada F (ab')<sub>2</sub>. IVIG secara kompetitif memblokir reseptor gamma Fc, mencegah pengikatan dan menelan fagosit dan menekan penipisan platelet. IVIG berisi sejumlah antibodi yang berbeda, yang mencegah infeksi dengan menempel pada permukaan patogen

yang menyerang dan membantu pembuangannya sebelum dapat menginfeksi sel.

Antibodi menghilangkan patogen melalui aktivasi komplemen, aglutinasi atau presipitasi, pemblokiran reseptor patogen, “penandaan” makrofag atau netralisasi (melalui pengikatan) toksin patogen. Fragmen IVIG dan F (ab') 2 utuh IVIG juga dapat menetralkan aktivitas berbagai autoantibodi. Dengan memicu produksi antagonis reseptor interleukin-1, IVIG memodulasi produksi sitokin dan antagonis sitokin. Ini juga mencegah pembentukan kompleks serangan membran C5b-9 dan kerusakan jaringan yang dimediasi pelengkap berikutnya dengan mengikat komponen pelengkap aktif.<sup>199</sup>

**e. Dosis:**

IVIG dapat diberikan pada pasien COVID-19 berat dengan dosis IVIg 0,3 – 0,4 g/Kg BB per hari untuk 5 hari.<sup>32</sup>

**Berdasarkan informasi dari IDAI<sup>198</sup>:**

Pada pasien anak yang menunjukkan gejala seperti Kawasaki: 2 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8- 12 jam

Pada pasien anak tanpa gejala seperti Kawasaki: 1 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam.

Durasi: dosis tunggal

Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.

**f. Peringatan dan Perhatian:**

Dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan anafilaksis, walaupun pasien tersebut tidak

sensitif terhadap sediaan imunoglobulin.<sup>197</sup>

**g. Interaksi Obat<sup>200</sup>:**

- 1) Pemberian imunoglobulin dapat mengurangi efikasi dari vaksin virus hidup yang dilemahkan, misal campak, *rubella*, *mumps* dan *varicella* selama 6 minggu hingga 3 bulan. Pada kasus campak, hal ini dapat terjadi hingga 1 tahun sehingga perlu dilakukan pemeriksaan antibodi sebelum dilakukan vaksinasi campak. Setelah pemberian produk ini, diberikan waktu 3 bulan sebelum dilakukan vaksinasi.
- 2) Setelah penyuntikan imunoglobulin, berbagai antibodi yang ditransfer secara pasif dalam darah pasien dapat menyebabkan hasil positif palsu pada pengujian serologis.
- 3) Transmisi pasif antibodi ke antigen eritrosit misalnya A, B, D dapat mengganggu hasil beberapa tes serologis (hitung retikulosit, tes haptoglobin dan *coombs*).

**h. Efek samping:**

*Malaise*; perasaan pingsan, demam, *chills*, sakit kepala, mual, muntah, *chest tightness*, *dyspnea and chest*, sakit punggung.<sup>197</sup>

## **J. VITAMIN**

### **1. VITAMIN C (ASAM ASKORBAT)**

**Suplemen: Tablet 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1.000 mg**

**Obat: Injeksi 100 mg/mL dan 200 mg/mL**

**Status:**

**Masih dalam status obat uji (Injeksi 1.000 mg/mL)**

#### **a. Pendahuluan**

Vitamin C atau asam askorbat adalah senyawa larut air yg bersifat antioksidan.<sup>201</sup> Efek antioksidan vitamin C menghambat kerusakan sel akibat radikal bebas oksigen (*reactive oxygen species*/ROS) dan nitrogen.<sup>202</sup>

Vitamin C juga diketahui dapat mendukung berbagai fungsi seluler sistem imun, baik sistem imun bawaan maupun adaptif dan mempengaruhi respons inflamasi.<sup>203-205</sup> Lebih dari 100 studi pada hewan telah menunjukkan bahwa pemberian harian beberapa gram vitamin C dapat meringankan atau mencegah infeksi.<sup>206</sup> Pada pandemi SARS-CoV-1 tahun 2003, vitamin C sebagai nutrisi mikro dan penangkal radikal bebas direkomendasikan untuk infeksi saluran napas berat.<sup>207</sup>

COVID-19 derajat berat dapat menyebabkan sepsis dan ARDS. Pada kondisi tersebut, pasien akan mengalami stres oksidatif dan inflamasi berat. Pemberian vitamin C dosis tinggi mungkin dapat melawan stres oksidatif dan memperbaiki inflamasi

serta cedera vaskular akibat kondisi tersebut; sampai saat ini masih terus dilakukan uji klinik.<sup>205</sup>

Bukti terkait manfaat vitamin C dosis tinggi dalam pengobatan COVID-19 masih terbatas. Sejak bulan Februari 2020, terdapat sejumlah uji klinik yang ditujukan untuk meneliti efek terapeutik pemberian vitamin C tunggal dosis tinggi atau dalam kombinasi dengan zat lainnya dalam penanganan COVID-19.<sup>208</sup>

Suatu studi di Tiongkok terhadap 50 pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat menunjukkan bahwa pemberian dosis tinggi vitamin C intra vena antara 10-20 gram/hari dan diberikan selama 8-10 jam dapat memperbaiki indeks oksigenasi serta seluruh pasien dapat sembuh dan dipulangkan dari rumah sakit.<sup>208</sup>

Pemberian dosis tinggi vitamin C pada pasien dalam kondisi klinis yang berat, yaitu pada pasien di ICU, telah dilakukan sejak lama. Namun demikian, terkait dengan efikasinya, studi pemberian vitamin C pada pasien sepsis dan ARDS non-COVID-19 menunjukkan efikasi yang bervariasi.<sup>205</sup>

Studi RCT multisenter CITRIS-ALI pada 167 pasien sepsis dengan ARDS non-COVID di ICU menggunakan dosis vitamin C IV 50 mg/kgBB/6 jam sampai 96 jam efeknya sama dengan plasebo dalam parameter kegagalan organ, *vascular injury* dan CRP.<sup>210</sup> Studi lain yaitu fase 1 menggunakan vitamin C IV 200 mg/kg BB memperbaiki kegagalan

organ dan CRP.<sup>211</sup>

Pemberian oral dosis tinggi vitamin C hingga 6 gram/hari dapat mencegah infeksi virus<sup>212</sup>. Studi lain menunjukkan manfaat vitamin C dosis tinggi per oral sampai 1.000 mg/hari untuk mencegah *acute viral respiratory infection* (ARI) hanya tampak pada kelompok tentara dan atlet maraton atau yang sedang mengalami stres fisik berat, tetapi tidak pada populasi umum.<sup>213</sup> Pemberian vitamin C dosis tinggi sampai 1.000 mg/hari tidak mempercepat penyembuhan flu bermakna secara klinis, meskipun bermakna secara statistik. Untuk dosis lebih tinggi masih diperlukan uji klinik.

Walaupun bukti ilmiah manfaat vitamin C pada pengobatan COVID-19 masih terbatas<sup>205</sup>, namun mempertimbangkan potensi, bukti ilmiah kebermanfaatannya dalam infeksi lain dan keamanan yang diketahui, dosis vitamin C (1.000 mg-2.000 mg/hari) dapat digunakan sebagai profilaksis, sementara pada kasus berat COVID-19, regimen dosis tinggi mungkin dapat bermanfaat.<sup>214</sup> Berdasarkan *Methylprednisolone, Ascorbic acid, Thiamine, dan Heparin (MATH+) Hospital treatment Protocol for COVID-19*, vitamin C dapat diberikan dengan dosis 3 gram setiap 6 jam setidaknya selama 7 hari dan/atau hingga keluar dari ICU.<sup>215</sup>

Menurut Pedoman Tatalaksana Penanganan COVID-19 yg dibuat bersama oleh 5 organisasi profesi, vitamin C digunakan sebagai terapi ajuvan dalam pengobatan COVID-19 dan dosisnya

disesuaikan dengan derajat keparahan penyakit sebagaimana dijelaskan pada subbagian dosis di bawah ini.<sup>32</sup>

**b. Indikasi:**

**Indikasi dalam pengobatan COVID-19:**

Vitamin C digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan COVID-19.<sup>205</sup>

**c. Kontraindikasi<sup>216</sup>:**

Suplementasi vitamin C dikontraindikasikan pada penderita gangguan darah seperti talasemia, defisiensi Glukosa-6-fosfat dehidrogenase, anemia *sickle cell*, dan hemokromatosis.

Vitamin C juga dikontraindikasikan pada penderita yang hipersensitif terhadap asam askorbat dan *hyperoxaluria*.

Namun untuk penanganan COVID-19 kontraindikasi ini menjadi relatif, tergantung kondisi klinis pasien.

**d. Dosis:**

**Dosis uji untuk COVID-19<sup>32</sup>:**

**Anak:**

- 1) 1-3 tahun: maksimal 400 mg/hari;
- 2) 4-8 tahun: maksimal 600 mg/hari;
- 3) 9-13 tahun: maksimal 1,2 gram/hari;
- 4) 14-18 tahun maksimal 1,8 gram/hari.

**Terdapat beberapa uji klinik yang sedang berlangsung di berbagai negara, berikut adalah beberapa dosis yang digunakan pada uji klinik melibatkan pasien dewasa:**

- 1) Suatu uji klinik acak fase III yang dilakukan

terhadap 800 pasien COVID-19 yang dirawat pada ICU di Kanada memberikan vitamin C IV dosis tinggi 200 mg/kg BB (12 gram/hari) untuk menilai pengaruhnya terhadap penurunan tingkat mortalitas dan ketergantungan pada ventilator.<sup>218</sup>

- 2) Di Australia, uji klinik fase 2 pada 200 pasien COVID-19 memberikan vitamin C 50 mg/kgBB tiap 6 jam pada hari pertama (3 gram/hari) dan 100 mg/kg BB(6 gram/hari) tiap 6 jam untuk 7 hari selanjutnya untuk menilai pengaruhnya terhadap penurunan tingkat keparahan gejala, kebutuhan ventilator, dan lama rawat inap.<sup>219</sup>
- 3) Studi tanpa kelompok kontrol yang dilakukan di Italia, memberikan vitamin C IV 10 gram/hari sebagai tambahan terapi konvensional untuk menilai pengaruhnya terhadap tingkat kematian.<sup>220</sup>

**Level *upper intake* (UL) yang dapat ditoleransi untuk Vitamin C sebagai suplemen makanan**<sup>221</sup>

*Food and Nutrition Board (FNB) Institute of Medicine (IOM) Amerika Serikat* telah menetapkan UL untuk vitamin C sebagai suplemen sebagai berikut:

Tabel 31. *Level Upper Intake* Vitamin C sebagai Suplemen Makanan

<b>Umur</b>	<b>Laki-laki</b>	<b>Perempuan</b>	<b>Kehamilan</b>	<b>Laktasi</b>
0-12 bulan	Tidak memungkinkan untuk ditentukan*	Tidak memungkinkan untuk ditentukan*		

<b>Umur</b>	<b>Laki-laki</b>	<b>Perempuan</b>	<b>Kehamilan</b>	<b>Laktasi</b>
1-3 tahun	400 mg	400 mg		
4-8 tahun	650 mg	650 mg		
9-13 tahun	1.200 mg	1.200 mg		
14-18 tahun	1.800 mg	1.800 mg	1.800 mg	1.800 mg
≥19 tahun	2.000 mg	2.000 mg	2.000 mg	2.000 mg

\*Formula dan makanan harus menjadi satu-satunya sumber vitamin C untuk bayi

Secara teoritis penggunaan jangka panjang vitamin C di atas nilai UL dapat meningkatkan risiko efek samping. Namun, vitamin C bila berlebihan akan dibuang melalui urin. Satu hal yang dapat menyebabkan penumpukan vitamin C dalam tubuh adalah gangguan fungsi ginjal. Nilai UL ini tidak berlaku untuk individu yang menerima vitamin C dosis tinggi sebagai obat, karena sebagai antioksidan vitamin C akan terus digunakan dan terus dibuang sehingga tidak akan sempat tertumpuk dalam tubuh. Oleh karena itu pasien dalam stres tubuh yang tinggi, dimana terdapat radikal bebas yang tinggi, kadar vitamin C nya rendah; mungkin karena kebutuhan antioksidan nya meningkat dalam kondisi sakit berat sehingga vitamin C banyak digunakan.

**e. Mekanisme Kerja<sup>216</sup>:**

Vitamin C dalam penyakit infeksi berfungsi sebagai antioksidan yang menangkap radikal bebas (*radical scavengers*) sehingga mencegah kerusakan sel, meningkatkan fagositosis, meningkatkan limfosit B dan T, meningkatkan antibodi, dan mempengaruhi produksi sitokin inflamasi. Vitamin

C juga membantu vitamin E dalam perannya sebagai antioksidan yang dapat di daur ulang, sehingga tidak menjadi radikal bebas. Vitamin C mempunyai efek antiinflamasi, termasuk pada sindrom sepsis.

**f. Peringatan dan Perhatian<sup>216</sup>:**

- 1) Penggunaan dosis besar dapat mengakibatkan kenaikan kadar asam oksalat dalam urin dan mungkin pengendapan pada ginjal pasien dengan riwayat batu ginjal kalsium oksalat.
- 2) Pasien dengan gagal ginjal atau riwayat gagal ginjal.
- 3) Keamanan penggunaan dosis besar pada wanita hamil dan menyusui belum diketahui.

**g. Interaksi Obat<sup>222</sup>:**

- 1) Menyebabkan berkurangnya efek antikoagulan.
- 2) Aspirin menyebabkan efek vitamin C menurun, vitamin C dosis tinggi (>2000 mg/hari) dapat meningkatkan kadar aspirin dalam darah hingga mencapai kadar toksik.
- 3) Memperpanjang efek barbiturat.
- 4) Asam askorbat dosis tinggi (lebih dari 250-500 mg) mengurangi efektivitas pil KB hormonal.
- 5) Mengganggu hasil uji glukosa urin.

**h. Efek Samping<sup>216</sup>:**

- 1) Sakit kepala, kemerahan, mual/muntah, pusing (pemberian intravena terlalu cepat). Terdapat laporan migrain pada pemberian dosis harian 6 gram.
- 2) Akumulasi vitamin C dalam jumlah yang

signifikan di urin dapat meningkatkan keasaman urin sehingga meningkatkan risiko batu urat dan oksalat. Dapat ditangani dengan membuat urin lebih basa.

## **2. VITAMIN D (KALSIFEROL)**

**Suplemen: kadar 400 IU, 1.000 IU (tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)**

**Obat: tablet 1000 IU, Tablet kunyah 5.000 IU**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan negara lain; obat uji.**

### **a. Pendahuluan**

Vitamin D (kalsiferol) adalah vitamin larut lemak yang secara alami terdapat dalam makanan, ditambahkan pada makanan, atau tersedia sebagai suplemen kesehatan, maupun hasil sintesis endogen di dalam tubuh saat ada paparan sinar UVB. Paparan UVB rata rata sama dengan dosis 10.000-25.000 IU/hari vitamin D3.<sup>223</sup> Vitamin D dimetabolisme di hati menjadi kalsidiol (25-hidroksivitamin D [25(OH)D]) dan di ginjal menjadi kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D]), yaitu bentuk aktif vitamin D berupa hormon steroid.<sup>224</sup>

Dalam suplemen dan makanan fortifikasi, vitamin D tersedia dalam 2 bentuk, yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kolekalsiferol). Absorpsi kedua bentuk ini baik dan hasil

pemberiannya diukur dengan kadar metabolit non aktif kalsidiol (25-hidroksivitamin D [25(OH)D]) dalam darah. Bentuk aktif kalsitriol tidak dapat diukur karena umurnya pendek. Oleh karena itu dibutuhkan fungsi metabolime ginjal yang baik agar asupan vitamin D dapat diubah menjadi bentuk aktif vitamin D.<sup>224</sup>

Vitamin D sebagai hormon steroid secara langsung mempengaruhi sistem imun, baik yang adaptif maupun *innate*. Reseptor vitamin D terdapat pada banyak sel tubuh, antara lain sel-sel yang terlibat pada respons imun misalnya monosit, makrofag, sel T, sel B, sel dendritik. Hasil kerjanya sebagai hormon steroid mempengaruhi reseptor nuklear yang selanjutnya mempengaruhi transkripsi protein spesifik dan menghasilkan kerja antara lain menurunkan diferensiasi dan maturasi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi<sup>225</sup>. Vitamin D dapat mengurangi sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan reaksi hiper-inflamasi yang merusak jaringan, misalnya paru pada infeksi akut saluran napas.<sup>226,227</sup>

Peran vitamin D dalam sistem imunitas manusia telah banyak diteliti dalam 20 tahun terakhir. Secara eksperimental, vitamin D juga mengaktivasi peptida antimikroba katelisin dan defensin yang disekresi di permukaan mukosa yang dapat membunuh bakteri dan virus.<sup>228</sup> Pada studi *in vivo* pada hewan model, vitamin D menghambat

replikasi virus influenza A dan rotavirus.<sup>229,230</sup> Banyak uji RCT untuk menilai efek vitamin D terhadap infeksi saluran napas telah dilakukan, tetapi hasilnya tidak konklusif. Namun, suatu meta-analisis terbesar meliputi 25 uji RCT pada 11.000 pasien yang ditelusuri hingga data individu menunjukkan manfaat pemberian vitamin D untuk mencegah infeksi akut saluran napas akibat virus, terutama pada pasien dengan defisiensi vitamin D (kadar darah <25 ng/mL) bila diberikan setiap hari atau setiap minggu, tetapi tidak bermanfaat bila diberikan dalam dosis besar sebagai bolus.<sup>231</sup>

Data epidemiologi di negara-negara Eropa menunjukkan hubungan antara rendahnya sinar matahari dengan defisiensi vitamin D serta tingginya angka kesakitan dan kematian COVID-19<sup>232</sup>. Namun, angka kesakitan dan kematian tertinggi di Eropa dijumpai di Spanyol dan Itali, dengan angka defisiensi vitamin D yang sangat tinggi meskipun cukup banyak sinar matahari. Sebaliknya, di Norwegia dan Finlandia, meskipun paparan sinar matahari rendah, namun asupan vitamin D dari makanan cukup tinggi, kadar 25(OH)D penduduknya jauh lebih tinggi dan jarang ditemukan defisiensi, serta angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19 jauh lebih rendah. Dari data tersebut menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar 25(OH)D dan angka kematian kasus COVID-19.<sup>232</sup>

Studi di Asia Selatan menemukan risiko

keparahan COVID-19 berhubungan bermakna dengan kadar vitamin D dalam darah pada 212 pasien, dimana 157 diantaranya mempunyai kadar vitamin D <29 ng/mL.<sup>233</sup>

Studi terhadap 4.314 orang di Amerika Serikat menunjukkan adanya hubungan antara rendahnya kadar vitamin D dengan test PCR positif COVID-19. Sementara beberapa studi lain melaporkan tidak ada hubungan antara kadar vitamin D dengan hasil test positif COVID-19.<sup>234</sup>

Belum ada data hasil studi intervensi untuk membuktikan manfaat pemberian vitamin D untuk mencegah COVID-19.

**b. Indikasi:**

Meningkatkan kadar 25(OH)D dalam darah pada pasien dengan kekurangan vitamin D (kadar 25(OH)D dalam darah <30 ng/ mL).<sup>235</sup> Memenuhi kebutuhan vitamin D secara cepat pada masa pandemi COVID-19<sup>236</sup> (mencapai kadar dalam darah minimal 50 ng/mL).<sup>237</sup>

**c. Kontraindikasi relatif<sup>235</sup>:**

- 1) Hipersensitivitas terhadap bahan aktif atau eksipien dalam formula.
- 2) Kadar vitamin D dalam darah >80 ng/mL
- 3) Penyakit atau kondisi yang menyebabkan hiperkalsemia dan/ atau hiperkalsiuria (misalnya mieloma, metastasis tulang, atau penyakit tulang maligna lainnya, hiperparatiroidisme primer)
- 4) Kerusakan ginjal berat dan gagal ginjal

**d. Dosis:**

Meta-analisis studi RCT untuk penyakit saluran napas akut lain, bukan COVID-19, menemukan manfaat pencegahan pada dosis 400-1.000 IU untuk mereka dengan kadar vitamin D rendah.<sup>238</sup>

Dewasa dan anak >12 tahun: sebagai suplemen 400-1.000 IU/hari; sebagai obat pada defisiensi vitamin D3 dengan dosis 2.000-5.000 IU/hari diminum setiap hari setelah makan.

Dosis sebaiknya disesuaikan dengan kadar 25(OH)D dalam darah dan tidak melebihi 5.000 IU per hari<sup>235</sup>. Jangan diberikan dalam bentuk bolus dosis besar.<sup>238</sup>

Menurut US *Institute of Medicine* (IOM), batas atas asupan harian sebagai makanan atau suplemen yang dapat ditoleransi 4.000 IU. Sementara penelitian sebagai obat untuk mencapai kadar darah optimal menggunakan dosis sampai 10.000 IU/hari selama 8 bulan tidak menunjukkan efek toksik.<sup>239</sup>

Pemberian dosis 1.000-4.000 IU selama 8 minggu dapat meningkatkan kadar vitamin D sampai kadar 50 nmol/L yang dianggap sudah optimal untuk sistem imun.<sup>234,237</sup>

**e. Mekanisme Kerja<sup>240</sup>:**

Katelisidin dan defensin, peptida yang pembentukannya dirangsang vitamin D, menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap bakteri, jamur dan virus termasuk *coronavirus*

(tetapi belum diuji terhadap SARS-CoV-2). Vitamin D menghambat produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi.

Metabolit aktif 1,25 (OH) 2D3 dapat dibentuk langsung di limfosit T dan B serta menghambat proliferasi dan aktivasi sel T di lokasi inflamasi. Dengan cara ini, vitamin D dapat menekan inflamasi yang dimediasi sel T, menstimulasi proliferasi sel T reg, dan meningkatkan pembentukan IL-10.

**f. Peringatan dan Perhatian:**

- 1) Periksa kadar vitamin D darah sesudah penggunaan 6 (enam) bulan atau lebih, kadar yg baik untuk memelihara sistem imun minimal 50 nmol/L. Gejala toksik terutama pada kadar >150 nmol/L.
- 2) Pertimbangkan manfaat-risiko untuk penggunaan pada ibu hamil dan menyusui.
- 3) Hentikan penggunaan bila terjadi gejala alergi.
- 4) Konsumsi kalsium sesuai Angka Kecukupan Gizi (AKG) untuk menghindari hiperkalsemia selama penggunaan vitamin D dosis tinggi.
- 5) Harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan diperlukan pemantauan terhadap kadar kalsium dan fosfat dalam darah. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal berat, vitamin D dalam bentuk Kolekalsiferol tidak dapat dijadikan metabolit aktif, dan bentuk lain vitamin D harus digunakan.

- 6) Penggunaan dosis tinggi harus diresepkan dengan hati-hati untuk pasien yang menderita sarkoidosis, karena berisiko meningkatkan metabolisme vitamin D menjadi bentuk aktifnya. Kelompok pasien ini harus dimonitor kandungan kalsium dalam darah dan urin.
- 7) Pemantauan, khususnya sangat penting pada pasien usia lanjut yang diterapi bersamaan dengan glikosida jantung atau diuretik juga pada pasien dengan kecenderungan untuk pembentukan kalkulus.<sup>239,240</sup>
- 8) Kadar vitamin D plasma yg terkait dengan hiperkalsemia adalah 150 nmol/L<sup>224</sup>, sedangkan kadar yg dituju maksimal 50 nmol/L, sehingga tidak perlu dikawatirkan hiperkalsemia bila asupan kalsium sesuai AKG.
- 9) Kehamilan  
Berdasarkan pengalaman pada ibu hamil dan penelitian pada hewan, overdosis kolekalsiferol dapat menyebabkan cacat fisik dan mental dan kondisi jantung dan mata bawaan, karena hiperkalsemia yang disebabkan pemberian Kolekalsiferol selama kehamilan. Ibu hamil harus mengkonsumsi kalsium dosis tinggi.<sup>226</sup>
- 10) Ibu Menyusui  
Kolekalsiferol dan metabolitnya diekskresikan dalam ASI.<sup>235</sup>

**g. Interaksi Obat<sup>235</sup>:**

- 1) Pemberian diuretik tiazid bersamaan meningkatkan risiko hiperkalsemia karena

menurunkan ekskresi kalsium dalam urin.

- 2) Obat yang menyebabkan malabsorpsi lemak, misal: orlistat, parafin cair, kolestiramin, dan makanan rendah lemak dapat mengganggu penyerapan kolekalsiferol.
- 3) Statin akan berkurang manfaatnya karena enzim yang digunakan sama.
- 4) Pasien yang mendapat kortikosteroid jangka panjang rentan defisiensi vitamin D karena kortikosteroid mengganggu metabolisme vitamin D menjadi bentuk aktifnya; demikian pula bila diberikan kolekalsiferol bersamaan. Bentuk lain vitamin D harus digunakan.

**h. Efek Samping<sup>235</sup>:**

- 1) Reaksi alergi jarang, gejala ringan pruritus, ruam, urtikaria. Hentikan penggunaan jika gejala parah.
- 2) Mual, muntah.
- 3) Efek samping tidak biasa (<1/100): hiperkalsemia, hiperkalsiuria.

**i. Overdosis<sup>235</sup>:**

Dapat menyebabkan hiperkalsemia yang dicegah dengan konsumsi kalsium sesuai AKG selama mendapat vitamin D dosis tinggi serta mengukur kadar vitamin D dan kalsium dalam darah setelah pemakaian waktu tertentu. Selanjutnya, dosis vitamin D diturunkan menjadi 400-1.000 IU/hari untuk menjaga kadar optimal dalam darah.

**Gejala hiperkalsemia:**

Anoreksia, rasa haus, mual dan muntah, konstipasi, sakit perut, kelemahan otot, kelelahan, kebingungan, polidipsia, poliuria, nyeri tulang, kalsifikasi pada ginjal, batu ginjal, vertigo dan kardiak aritmia pada kasus yang berat. Hiperkalsemia pada kasus berat dapat menyebabkan kondisi koma ataupun kematian. Tingkat kalsium yang tinggi dalam waktu lama dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan kalsifikasi jaringan lunak.

**Pengobatan hiperkalsemia:**

Normalisasi hiperkalsemia akibat keracunan vitamin D berlangsung beberapa minggu. Rekomendasi untuk pengobatan hiperkalsemia adalah hentikan pemberian vitamin D dan pertimbangkan diet rendah kalsium. Mungkin diperlukan rehidrasi dan pemberian diuretik seperti furosemid untuk memastikan diuresis yang memadai. Pemberian kalsitonin atau kortikosteroid dapat dipertimbangkan.

**3. VITAMIN E (TOKOFEROL)**

**Tablet salut selaput 100 IU, 200 IU, 300 IU**

**Kapsul lunak 250 IU, 400 IU**

**Kapsul 100 IU, 400 IU**

**Status:**

**Terdaftar untuk indikasi utama di Indonesia dan negara lain; obat uji.**

**a. Pendahuluan:**

Vitamin E adalah senyawa larut lemak yang memiliki sifat antioksidan. Vitamin E dapat digunakan untuk mempertahankan sistem imun<sup>241</sup> dan menginduksi efek antiinflamasi.<sup>242</sup> Vitamin E dapat melindungi *unsaturated fatty acids* pada membran sel dari oksidasi, bekerja sebagai radical scavenger dan meregulasi produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS)<sup>243</sup>. Selain itu, vitamin E konsentrasi tinggi terdapat di membran sel-sel yang berperan dalam sistem imun sehingga dapat melindungi sel tersebut dari kerusakan akibat radikal bebas.<sup>244,245</sup>

Pada lansia, penurunan sistem imun akibat penuaan dapat meningkatkan kerentanan terhadap berbagai infeksi<sup>246</sup>, termasuk COVID-19. Suatu uji acak pada 617 lansia yang menerima vitamin E 200 IU perhari selama setahun menunjukkan penurunan kejadian infeksi saluran pernafasan bagian atas, namun tidak pada saluran pernapasan bagian bawah.<sup>247</sup>

Kombinasi vitamin C dan E dapat memberi efek antioksidan yg lebih baik, karena vitamin C akan mempertahankan aktivitas antioksidan vitamin E, diharapkan efek ini bermanfaat pada kejadian komplikasi COVID-19, terutama terhadap jantung.<sup>248</sup> Pada Pedoman OP5, suplementasi multivitamin yang mengandung vitamin E direkomendasikan untuk pasien COVID-19 tanpa gejala dan derajat ringan<sup>32</sup>. Mengingat

kemungkinan efeknya sebagai antioksidan yang dibutuhkan pada pasien COVID-19, maka sebaiknya digunakan produk yang mengandung vitamin E dosis tinggi.

Saat ini, belum banyak bukti ilmiah yang menunjukkan manfaat pemberian vitamin E dalam pencegahan atau pengobatan COVID-19. AKG vitamin E adalah 15 mg/hari dan dosis maksimal yang digunakan tanpa menimbulkan keluhan efek samping sekitar 800 mg/hari, meskipun diketahui adanya kemungkinan efek samping perdarahan bila digunakan bersama obat dan herbal yg mengencerkan darah dalam waktu berbulan. Sementara perkiraan dosis yang bermanfaat untuk direkomendasikan pada infeksi COVID-19 belum diketahui. Manfaat penggunaan vitamin E untuk COVID-19 masih perlu diteliti lebih lanjut.<sup>243</sup>

**b. Indikasi:**

Kebutuhan harian vitamin E, yaitu sebagai mikronutrien, untuk orang Indonesia sesuai AKG sebanyak 15 mg/hari. Hanya sedikit bukti bahwa suplemen oral vitamin E diperlukan pada orang dewasa, bahkan bila terjadi malabsorpsi sekunder lemak yang disebabkan oleh kolestasis, karena cukup sumber dalam pangan. Dengan demikian sangat jarang ditemukan kasus defisiensi vitamin E.<sup>249</sup>

Namun, sebagai antioksidan untuk mempertahankan tubuh dari serangan radikal bebas, baik yang dari paparan lingkungan maupun

sebagai hasil reaksi metabolisme diharapkan vitamin E dapat berperan bermakna. Cukup banyak penelitian menunjukkan kebutuhan dalam dosis yang jauh lebih tinggi daripada AKG untuk berfungsi sebagai antioksidan dalam berbagai kondisi. Di samping sebagai mikronutrien, vitamin E mempunyai peran lain, kemungkinan besar melalui efek antioksidannya.<sup>249</sup>

**c. Kontraindikasi:**

Hipersensitif terhadap bahan aktif atau eksipien dalam obat.<sup>249</sup>

**d. Dosis:**

- 1) Penggunaan sebagai suplemen maksimal 400 IU.
- 2) Sebagai obat dosis 400-800 IU telah banyak digunakan dengan tujuan sebagai antioksidan pada pencegahan penyakit jantung koroner dan aterosklerosis, meski manfaat baru terbukti pada hewan model primata.<sup>249</sup>
- 3) Untuk COVID-19 karena manfaat yang diharapkan adalah perannya sebagai antioksidan di daerah inflamasi untuk mencegah kerusakan sel yang lebih parah, maka dosis yang dapat dianjurkan adalah dosis tinggi yang sudah digunakan sebagai antioksidan, meski bukan pada kasus COVID-19, yaitu 400-800 IU per hari. Keamanan dosis ini ditunjang dengan riwayat penggunaan yang luas dan lama diberbagai negara, telah lebih

dari 20 tahun dalam bidang kardiovaskuler.<sup>249</sup>

**e. Peringatan dan Perhatian:**

Risiko perdarahan telah dilaporkan bila digunakan dalam waktu lama bersama aspirin, klopidoqrel, serta beberapa obat herbal, misalnya ginkgo biloba, ginseng, dan bawang putih.<sup>249</sup>

**f. Efek Samping:**

Diare dan sakit perut pada dosis lebih dari 1000 mg tiap hari.<sup>249</sup>

**K. TERAPI AJUVAN**

**1. PLASMA KONVALESEN**

**Status:**

**Obat uji sebagai terapi ajuvan.**

**a. Pendahuluan**

Penggunaan plasma konvalesen dan imunoglobulin konsentrat, diduga memiliki modalitas yang potensial dalam pengobatan ajuvan pasien COVID-19, berdasarkan pengalaman pemanfaatannya dalam kasus infeksi akibat SARS-CoV-1 (2003), virus EBOLA (2014-2015), virus flu H1N1 (2009-2010) dan MERS-CoV (2012), dan terapi penderita COVID-19.<sup>250-255</sup>

Plasma konvalesen COVID-19 adalah plasma darah yang diperoleh dari individu yang telah sembuh dari infeksi SARS-CoV-2 dan seharusnya mengandung antibodi netralisasi terhadap infeksi tersebut. Namun, di dalam kondisi di mana pemeriksaan antibodi netralisasi belum dapat dilakukan, dapat dipertimbangkan pengukuran

titer imunoglobulin G.

Pemanfaatan plasma konvalesen yang diperoleh dari Unit Transfusi Darah (UTD) merupakan bagian dari pelaksanaan uji klinik, dan hendaknya mengikuti ketentuan transfusi darah serta memenuhi syarat pelabelan yaitu dengan penandaan “Untuk Uji Klinik - Plasma Konvalesen COVID-19”. Satu unit plasma konvalesen dikemas dalam kantong 200 mL, dengan label berisi informasi penting yang menjamin mutu dan ketertelusuran.<sup>256</sup>

Pemanfaatan plasma konvalesen dalam terapi COVID-19, hendaknya mengikuti Rekomendasi tentang Pengawasan Pemanfaatan Plasma Konvalesen dan Imunoglobulin Konsentrat dalam Terapi COVID-19 dan Petunjuk Teknis Penjaminan Mutu Plasma Konvalesen COVID-19 yang dikeluarkan Badan POM, Mei 2020.

**b. Kriteria Donor**

Donor hendaklah memenuhi persyaratan umum sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 91 Tahun 2015 tentang Standar Pelayanan Transfusi Darah, dan memenuhi persyaratan spesifik terkait plasma konvalesen COVID-19 yaitu sebagai berikut:

- 1) Sebelumnya telah didiagnosis positif COVID-19 melalui hasil pemeriksaan laboratorium dengan tes diagnostik (*naso/oro-pharyngeal swab*) pada saat sakit atau menunjukkan jelas riwayat gejala COVID-19 apabila pemeriksaan

- laboratorium diagnostik tidak tersedia<sup>256-261</sup>;
- 2) Tidak menunjukkan gejala klinis COVID-19 selama minimal 14 (empat belas) hari sebelum donasi disertai dengan hasil negatif SARS-CoV-2 melalui *naso/oro-pharyngeal swab*<sup>256-261</sup>;
  - 3) Harus memiliki hasil negatif pada pemeriksaan terhadap virus hepatitis B, virus hepatitis C, HIV dan sifilis, serta jika memungkinkan negatif pada pemeriksaan *anti-human leukocyte antigen antibodies, human T lymphotropic virus I/II, Chagas disease, West Nile virus, Zika virus*<sup>257-261</sup>;
  - 4) Tidak memiliki riwayat transfusi sebelumnya, untuk donor wanita juga dipersyaratkan tidak pernah hamil. Jika donor wanita pernah hamil<sup>248,250-252</sup>, maka harus dibuktikan hasil tes antibodi anti-HLA/HPA/HNA dinyatakan negatif dengan metode pengujian yang tervalidasi<sup>256-261</sup>;
  - 5) Memiliki titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2 setidaknya 1:160. Titer antibodi netralisasi 1:80 dapat dipertimbangkan jika tidak tersedia pilihan lain yang sesuai. Pada kondisi darurat, ketika plasma konvalesen diluluskan untuk transfusi tanpa pengujian antibodi, sampel pertinggal harus diuji pada saat pengujian dimungkinkan<sup>257</sup>;
  - 6) Apabila diketahui terdapat korelasi yang cukup antara pengujian antibodi netralisasi dan pengujian antibodi spesifik lain misalnya

pengujian dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), maka pengujian antibodi netralisasi dapat digantikan dengan pengujian antibodi spesifik<sup>256-262</sup>;

- 7) Melakukan pengisian *informed consent* khusus untuk plasma konvalesen<sup>256</sup>; dan
- 8) Donor dapat mendonasikan kembali plasmanya setiap 14 (empat belas) hari, dengan maksimal donasi setahun 12 L (dua belas liter), jika dilakukan pengambilan dengan prosedur plasmaferesis dan memenuhi persyaratan spesifik terkait plasma konvalesen COVID-19.<sup>256</sup>

**c. Indikasi:**

Sebagai pengobatan ajuvan pasien COVID-19 derajat sedang dengan risiko tinggi, derajat berat dan kritis yang dirawat di rumah sakit.

**Kriteria derajat sedang dengan risiko tinggi:**

Pernapasan antara 20-30, saturasi oksigen 93-95%, infiltrat paru 30-50%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antara 300-500.

**Kriteria derajat berat:** *dyspnea*; frekuensi napas ≥30 per menit; saturasi oksigen ≤93%; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300; dan/atau progresi infiltrasi paru-paru >50% dalam 24–48 jam.<sup>255,257,262</sup>

**Kriteria derajat kritis:** gagal napas, syok septis, dan *multiple-organ dysfunction* atau *failure*.<sup>255,257,262</sup>

**Berdasarkan informasi dari IDAI:**

Pada pasien anak:

Terkonfirmasi positif COVID-19 dengan gejala berat

dan kritis.<sup>147,263</sup>

**d. Kontraindikasi:**

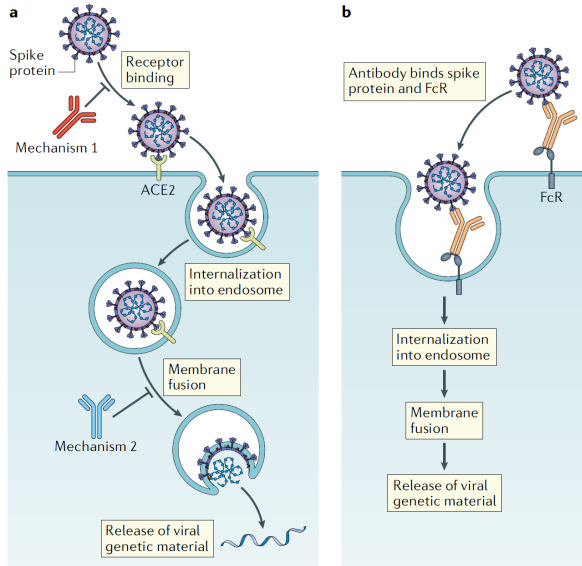
- 1) Riwayat alergi berat terhadap plasma atau produk plasma;
- 2) kehamilan dan ibu menyusui;
- 3) defisiensi IgA;
- 4) trombosis akut;
- 5) gagal jantung berat dengan risiko *overload* cairan;
- 6) kontraindikasi lainnya bersifat relatif seperti syok septik, gagal ginjal dalam hemodialisis, koagulasi intravaskular diseminata atau kondisi komorbid yang dapat meningkatkan risiko trombosis.<sup>32</sup>

**e. Mekanisme kerja:**

Plasma konvalesen dapat secara bermakna menurunkan *viral load* dan meningkatkan titer antibodi netralisasi. Antibodi netralisasi dapat bekerja dengan dua mekanisme, yaitu pada protein *spike* dan *receptor binding domain*.<sup>255,264</sup>

Pada Gambar 4 bagian a, mekanisme 1, yaitu antibodi netralisasi menghalangi infeksi virus dengan mengikat protein *viral-spike* dan mencegahnya berinteraksi dengan reseptor ACE<sub>2</sub>.<sup>255,264</sup> Mekanisme 2, yaitu antibodi netralisasi berikatan pada protein *viral-spike* dan menghalangi perubahan konformasi protein tersebut untuk memfasilitasi fusi antara virus dengan membrane sel inang. Pada gambar bagian b, antibodi dapat meningkatkan masuknya virus ke dalam sel imun

melalui ikatan pada protein *spike-virus* dengan porsi Fab dan reseptor Fc (FcRs) dengan Fc inang. porsi Fab dan reseptor Fc (FcRs) dengan Fc inang.



Gambar 4. Potensi Mekanisme Kerja Plasma

**f. Dosis:**

**Dosis sebagai obat uji:**

Satu unit plasma konvalesen (200 mL), dan pemberian plasma konvalesen tambahan ditransfusikan berdasarkan pertimbangan dokter dan kondisi klinis pasien.<sup>265</sup>

Pasien dengan gangguan fungsi jantung dan gagal jantung membutuhkan volume yang lebih kecil atau waktu pemberian transfusi yang lebih panjang berdasarkan pertimbangan klinis.<sup>54</sup>

Salah satu laporan kasus pada pasien berusia 100 tahun dosis plasma konvalesen diberikan 2 kali dari donor yang sama pada hari ke-tujuh perawatan sebanyak 200 mL dan hari ke-11 perawatan sebanyak 100 mL.<sup>266</sup>

Laporan kasus lain pada pasien laki-laki 73 tahun mendapatkan dosis plasma konvalesen sebanyak 8 kali pemberian dengan total 2400 mL<sup>267</sup>. Adanya variabilitas dosis transfusi plasma konvalesen menyebabkan dosis optimal plasma konvalesen untuk COVID-19 sampai saat ini belum dapat ditentukan.<sup>267</sup>

#### **Berdasarkan informasi dari IDAI**

Pada pasien anak, menurut IDAI, plasma konvalesen diberikan dengan dosis 200-500 mL untuk anak >40 kg, atau dosis 10-15 mL/kg BB untuk anak <40 kg.<sup>147,263</sup>

#### **g. Penggunaan pada populasi tertentu:**

##### 1) Anak

Belum ada data khasiat dan keamanan plasma konvalesen untuk pasien anak. Penggunaan pada pasien <18 tahun harus mempertimbangkan manfaat-risiko spesifik.<sup>265</sup>

##### 2) Lansia

Berdasarkan studi yang melibatkan sekitar 60% pasien lansia, dilaporkan kejadian tidak diinginkan serius dalam 4 jam pemberian plasma konvalesen yang meliputi kematian, *transfusion-associated cardiac overload* (TACO), *transfusion-related acute lung injury* (TRALI),

reaksi alergi transfusi parah, komplikasi trombotik/ tromboemboli, hipotensi berkelanjutan, dan kejadian jantung sebesar <1%.<sup>257</sup>

3) Kehamilan

Belum ada data khasiat dan keamanan plasma konvalesen untuk pasien ibu hamil. Penggunaan pada pasien hamil harus mempertimbangkan manfaat yang lebih besar dibandingkan dengan risiko terhadap ibu dan janin.<sup>265</sup>

4) Ibu menyusui

Tidak diketahui adanya kemungkinan antibodi anti-SARS-CoV-2 disekresi ke dalam ASI. Penggunaan pada pasien ibu menyusui harus mempertimbangkan manfaat-risiko spesifik.<sup>265</sup>

**h. Efek Samping:**

Efek samping yang berhubungan dengan transfusi plasma, yaitu:

- 1) infeksi yang ditularkan melalui transfusi (misalnya HIV, hepatitis B, hepatitis C, sifilis, malaria);
- 2) reaksi alergi;
- 3) reaksi anafilaksis;
- 4) reaksi demam nonhemolitik;
- 5) TRALI;
- 6) TACO;
- 7) reaksi hemolitik;
- 8) hipotermia;
- 9) komplikasi metabolik;

- 10) *posttransfusion* purpura;
- 11) *morbilliform rash*;
- 12) trombosis vena dalam;
- 13) emboli paru.<sup>256,257,258,262,265</sup>

## **2. SEL PUNCA MESENKIMAL**

### **Status:**

### **Obat uji sebagai terapi ajuvan COVID-19.**

#### **a. Pendahuluan**

Sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cells/ MSCs*) merupakan *investigational product* yang telah dilakukan studi secara ekstensif untuk berbagai aplikasi klinik dalam pengobatan penyakit regeneratif<sup>268</sup> dan untuk sifat imunomodulatorinya<sup>269</sup>. Menurut hipotesis, MSCs dapat mereduksi cedera akut paru dan menghambat respons inflamasi yang dimediasi oleh sel imun dan diinduksi oleh SARS-CoV-2.<sup>58</sup>

Hingga saat ini, belum ada MSCs yang direkomendasikan oleh US-FDA untuk pengobatan COVID-19. *The COVID-19 Treatment Guidelines Panel* dan *Australian COVID-19 Clinical Evidence Taskforce* tidak merekomendasikan penggunaan MSC untuk pengobatan COVID-19 kecuali dalam kerangka uji klinik, *expanded access programs*, atau *Emergency Investigational New Drug Application*.<sup>58,65</sup>

Data terkait peran MSCs untuk pengobatan COVID-19 juga masih belum memadai, pada umumnya data klinik masih bersifat laporan kasus

dan *open label studies* skala kecil.

- 1) Studi pilot transplantasi intravena MSCs di Tiongkok pada 10 pasien terkonfirmasi COVID-19. Pada studi tersebut, 7 (tujuh) pasien (1 kritis, 4 parah, dan 2 sedang) menerima MSCs sedangkan 3 (tiga) lainnya merupakan pasien dengan kondisi parah menerima plasebo. Ketujuh pasien yang menerima MSCs sembuh, sementara 3 pasien yang menerima placebo 1 diantaranya meninggal, 1 lainnya mengalami ARDS, sementara yang lainnya masih dalam kondisi parah.<sup>270</sup>
- 2) Uji klinik skala kecil dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh infus MSCs darah tali pusat pada pasien COVID-19 gejala parah yang tidak merespon standar terapi setelah 7 – 10 hari pengobatan. Standar terapi meliputi oksigen suplemental, umifenovir/oseltamivir, antibiotik sesuai indikasi, dan glukokortikoid. Studi ini awalnya dirancang sebagai RCT, namun dikarenakan oleh kekurangan pada ketersediaan MSCs, penelitian ini tidak memungkinkan untuk melakukan randomisasi. Dari 41 pasien yang memenuhi kriteria untuk berpartisipasi dalam studi, 12 menerima infus MSCs, sedang 29 lainnya mendapatkan terapi standar saja. Pengelompokkan diseimbangkan dengan karakteristik demografi, hasil pengujian laboratorium, dan keparahan penyakit. Ke-12

pasien yang menerima infus MSCs sembuh tanpa memerlukan ventilasi mekanik dan dapat dipulangkan, sedangkan 4 pasien yang hanya menerima terapi standar penyakitnya berprogresi menjadi kritis dan memerlukan ventilasi mekanik dan tiga di antaranya meninggal. Hasil studi ini secara statistik tidak signifikan dan interpretasi studi terbatas karena tidak adanya randomisasi dan ukuran sampel yang kecil.<sup>271</sup>

Saat ini terdapat 62 uji klinik yang terdaftar pada [clinicaltrial.gov](http://clinicaltrial.gov).<sup>272</sup> Di Indonesia sendiri, saat ini sedang dilakukan uji klinik di MSCs yang disponsori oleh Daewoong Korea dan FKUI-RSCM-Kimia Farma.

Penelitian uji klinik acak terkendali buta ganda fase tiga multisenter yang dilakukan oleh FKUI-RSCM-Kimia Farma telah terdaftar pada [clinicaltrial.gov](http://clinicaltrial.gov) dengan nomor NCT04457609. Penelitian yang dilakukan pada empat Rumah Sakit AHS FK-UI (RSCM, RS Persahabatan, RS UI, dan RS Sulianti Saroso) ini merekrut 40 subjek pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat kritis dengan RT-PCR sampel dari *swab* nasofaring dan/atau lavase bronkalveolar yang tidak merespon dengan terapi standar berupa oseltamivir dan azitromisin.<sup>273</sup>

Empat puluh subjek tersebut kemudian dibagi menjadi 2 kelompok, yakni kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok perlakuan, 20 subjek mendapat terapi standar dan injeksi *UC-MSCs*

(*Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells*) dengan dosis  $1 \times 10^6$ /kgBB dalam 100 ml NaCl 0,9% sebanyak 1 kali pemberian, sedangkan pada kelompok kontrol, 20 subjek mendapatkan terapi standar dengan 100 ml NaCl 0,9% sebagai plasebo.<sup>273</sup>

Luaran penelitian ini dibagi menjadi luaran primer (angka mortalitas dan/atau lama penggunaan ventilator) dan luaran sekunder (luaran klinik, laboratorium dan radiologis subjek). Pada parameter luaran primer, dari 20 pasien yang menerima MSCs, didapati 10 pasien sembuh dan 10 pasien meninggal. Sedangkan pada kelompok kontrol, dari 20 pasien, 4 pasien sembuh dan 16 pasien meninggal.<sup>273</sup>

Kelompok MSCs memberikan kesembuhan yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (71,4% dibandingkan 28,6%), khususnya pada subjek dengan jumlah komorbid kurang dari dua melalui mekanisme: penurunan sitokin pro inflamasi IL-6 dan ferritin, peningkatan faktor anti inflamasi dan regenerasi jaringan (IL-10, LIF, Pro BNP, dan VEGF). Subjek yang sembuh setelah mendapat MSCs lebih banyak 2,5 kali lipat dibandingkan subjek pada kelompok kontrol. Dari 26 subjek yang meninggal, subjek pada kelompok MSCs menunjukkan angka kematian 62,5% lebih rendah dibandingkan subjek pada kelompok kontrol.<sup>273</sup>

Uji statistik menunjukkan adanya hubungan

antara pemberian MSCs terhadap status kesembuhan pasien ( $p=0.047$ ). Sedangkan untuk lama penggunaan ventilator sejak implantasi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberikan terapi MSC dengan kelompok kontrol ( $p=0,069$ ).<sup>273</sup>

Dalam menilai populasi sitokin pada pasien COVID-19 derajat kritis terhadap pemberian MSCs, penelitian ini juga menilai persentase populasi limfosit melalui pemeriksaan kadar CXCR3+ CD4, CD8, dan CD56. Dari pemeriksaan ini, dapat disimpulkan bahwa pemberian MSCs mampu menurunkan atau mempertahankan populasi limfosit yang berperan dalam badai sitokin dibandingkan kontrol. Sementara itu, subjek pada kelompok kontrol menunjukkan peningkatan persentase populasi limfosit yang berperan dalam badai sitokin.<sup>273</sup>

**b. Indikasi:**

**Sebagai obat uji**

Terapi tambahan pada pengobatan pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis yang dirawat di rumah sakit.<sup>32</sup>

**c. Kontraindikasi:**

- 1) Keganasan;
- 2) pasien dengan gangguan koagulasi intravaskular, tromboembolisme, dan kegagalan *multiple organ* karena trombotik;
- 3) pasien yang mengalami akut *hemophthalmia*;
- 4) hipertensi pulmonal;

- 5) mielokarsinosis dan mielofibrosis;
- 6) pasien pada kondisi terminal.<sup>274-276</sup>

**d. Mekanisme kerja:**

Pada prinsipnya pemberian MSCs dapat menyeimbangkan proses inflamasi yang terjadi pada kondisi *acute lung injury* (ALI)/ARDS yang ditandai dengan eksudat fibromiksoid seluler, inflamasi paru yang luas, edema paru, dan pembentukan membran hialin. MSCs bekerja sebagai imunoregulator dengan menekan proliferasi sel T. Selain itu, sel punca dapat berinteraksi dengan sel dendritik sehingga menyebabkan pergeseran sel Th-2 pro inflamasi menjadi Th anti-inflamasi, termasuk perubahan profil sitokin menuju anti-inflamasi.<sup>32</sup> Selain itu, MSCs tidak mengandung reseptor ACE-2 yang merupakan target yang digunakan SARS-CoV untuk memasuki sel. Dengan demikian, MSCs bersifat resisten terhadap infeksi.<sup>277,278</sup>

**e. Dosis:**

Belum ada informasi yang pasti terkait dosis MSCs pada pengobatan COVID-19. Pemberian dosis pada uji klinik berbeda-beda. Suatu kajian dilakukan oleh J.A. Pawitan pada bulan Agustus 2020 yang menganalisa berbagai publikasi yang ada di database *online* seperti Pubmed, Springer, dan *website* WHO terkait penggunaan *stem cells* pada kasus COVID-19 untuk mencegah badai sitokin pada kasus yang berat. Pada *review* tersebut, 2 hasil yang melaporkan hasil yang menjanjikan.<sup>279</sup>

Tabel 32. Dosis Penggunaan MSCs pada Publikasi Terdahulu

<b>Peneliti</b>	<b>Desain Penelitian</b>	<b>Jumlah Pasien</b>	<b>Dosis MSCs</b>	<b>Hasil</b>
Leng et al <sup>2670</sup>	Uji Eksperimental (Pilot)	10 pasien (7 pasien diberikan MSCs, 3 pasien sebagai kontrol)	$1 \times 10^6$ sel/kgBB MSCs disuspensi dalam 100 ml NaCl 0,9%, diberikan drip intravena dalam durasi 40 menit ( $\pm$ 40tpm), 1 kali pemberian	Perbaikan klinik serta profil sitokin serum pada kelompok yang diberikan MSCs
Liang et al <sup>280</sup>	<i>Case Report</i>	1 pasien (pasien perempuan 65 tahun dengan COVID-19 derajat kritis)	<i>Human Umbilical Cord</i> -MSCs (hUC-MSCs) dosis $5 \times 10^7$ sel secara intravena diberikan 3 kali penyuntikan, dengan interval masing – masing pemberian 3 hari. Timosin $\alpha$ 1 diberikan sejak 6 hari sebelum hingga selama pemberian hUC-MSCs.	Perbaikan tanda vital dan parameter laboratorium setelah pemberian hUC-MSCs kedua

**f. Peringatan dan Perhatian<sup>58</sup>:**

1) Anak

Belum ada data khasiat dan keamanan penggunaan MSCs pada anak yang memadai.

2) Kehamilan

Belum ada data khasiat dan keamanan penggunaan MSCs pada kehamilan yang memadai.

**g. Efek Samping<sup>281</sup>:**

Risiko yang berasosiasi dengan tranfusi MSCs tidak umum terjadi. Risiko potensial meliputi kegagalan sel untuk bekerja sesuai dengan harapan, potensi MSCs untuk bermultiplikasi atau berubah menjadi tipe sel yang tidak tepat, pertumbuhan tumor, infeksi, dan pembentukan trombus.

## DAFTAR RUJUKAN

1. World Health Organization (WHO). 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>. Dipublikasikan 11 Maret 2020. Diakses 23 Maret 2020.
2. World Health Organization (WHO). 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) . Dipublikasikan 11 Februari 2020. Diakses 23 Maret 2020
3. World Health Organization (WHO). 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>. Dipublikasikan 9 Juli 2020. Diakses 23 September 2020.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview/index.html#:~:text=cases%20has%20occurred,-,Transmission,be%20inhaled%20into%20the%20lungs> Dipublikasikan 12 Agustus 2020. Diakses 24 September 2020
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) edisi Juli 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan
6. Harvard Medical School. 2020. <https://hms.harvard.edu/news/how-covid-19->

- causes-loss-smell. Dipublikasikan 24 Juli 2020. Diakses 23 September 2020
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Dipublikasikan 10 September 2020. Diakses 24 September 2020
  8. The UN Refugee Agency. 2020. <https://www.unhcr.org/health-covid-19.html>. Diakses 23 September 2020
  9. Kementerian Kesehatan. 2020. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>. Dipublikasikan 18 November 2020. Diakses 18 November 2020
  10. Presiden Republik Indonesia. 2020. Peraturan Presiden No. 82 Tahun 2020 tentang Komite Penanganan Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) dan Pemulihan Ekonomi Nasional.
  11. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Dipublikasikan tanggal 2 Oktober 2020. Diakses tanggal 3 November 2020
  12. US FDA. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorizationchloroquine-and>. Dipublikasikan pada 15 Juni 2020. Diakses tanggal 24 September 2020
  13. World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-armsfor-covid-19>. Dipublikasikan

- pada 4 Juli 2020. Diakses pada 24 September 2020
14. Horby, P et.al., 2020. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. The New England Journal of Medicine. 1 – 11. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
  15. FDA NEWS RELEASE COVID-19 Update: FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury (remdesivir) to Include All Hospitalized Patients for Treatment of COVID-19, August 28, 2020 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid19-update-fda-broadens-emergency-use-authorization-veklury-remdesivir-include-all-hospitalized>
  16. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Veklury (remdesivir) for Hospitalized COVID-19 Patients, August 28, 2020, <https://www.fda.gov/media/137574/download>.
  17. AusPAR: Remdesivir, 21 Juli 2020, <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-remdesivir>.
  18. COVID-19: Centre approves emergency use of anti-viral drug 'Favipiravir' <https://www.newindianexpress.com/nation/2020/jun/19/covid-19-centre-approves-emergency-use-of-anti-viral-drug-favipiravir-2158827.html> diakses pada 19 Oktober 2020
  19. <https://www.pom.go.id/new/view/more/pers/565/Tingkatkan-Angka-Kesembuhan-dan-Turunkan-Angka-Kematian-Pasien-COVID-19--Badan-POM-Terbitkan-Izin-Penggunaan-dalam-Kondisi-Darurat-Obat-Favipiravir-dan-Remdesivir.html>
  20. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 2020. Special Approval for Emergency on Remdesivir for COVID-19. [243](https://www.pmda.go.jp/english/int-</a></li></ol></div><div data-bbox=)

- activities/0004.pdf. Dipublikasikan pada 8 Mei 2020. Diakses pada 19 Oktober 2020.
21. Remdesivir authorized with conditions for the treatment of patients in Canada with severe COVID-19 symptoms, <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73621a-eng.php>
  22. HSA Grants Conditional Approval of Remdesivir for Treatment of COVID-19 Infection, 10 Jun 2020, [https://www.hsa.gov.sg/announcements/news/conditional\\_approval\\_remdesivir](https://www.hsa.gov.sg/announcements/news/conditional_approval_remdesivir)
  23. Product Information Veklury - EPAR, 6 Juli 2020, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf)
  24. FDA Approves First Treatment for COVID-19 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. Diakses pada 23 Oktober 2020
  25. World Health Organization (WHO). 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>. Dipublikasikan 31 Maret 2020. Diakses 24 September 2020
  26. World Health Organization (WHO). 2020 Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies. Dipublikasikan 6 Mei 2020. Diakses 24 September 2020
  27. World Health Organization (WHO). 2020. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus WHO Working Group – Therapeutics Prioritization for COVID-19. Dipublikasikan 17 April 2020. Diakses 24 September 2020
  28. World Health Organization (WHO). 2020. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus WHO Working Group –

- Core Protocol for Therapeutics Against COVID-19. Dipublikasikan 26 April 2020
29. World Health Organization (WHO). 2016. *Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks*. Diakses 24 September 2020
  30. World Health Organization (WHO). 2020. *Clinical Management of COVID-19 Interim Guidance*. Dipublikasikan 27 Mei 2020. Diakses 17 Oktober 2020.
  31. Appili Therapeutics. 2020. Favipiravir, a Broad-Spectrum Antiviral and Potential Therapeutic for COVID-19.  
<https://www.appilitherapeutics.com/favipiravir>.  
 Diakses pada 24 September 2020
  32. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI. 2020. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2 Agustus 2020*
  33. Instiaty, et.al., 2020. *Antiviral treatment of COVID-19: a clinical pharmacology narrative review*. *Medical Journal of Indonesia*. July 2020: 1-14.  
<https://doi.org/10.13181/mji.rev.204652>
  34. AHSP. *Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 9/10/2020*  
<https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>. Dipublikasikan pada 9 September 2020
  35. *Antiviral medicines and the treatment of COVID-19*.  
[https://www.nps.org.au/antivirals\\_COVID-19](https://www.nps.org.au/antivirals_COVID-19).  
 Diakses pada 24 September 2020
  36. National Institute of Health (NIH). 2020. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines-Influenza and COVID-19*. Dapat diakses pada <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> hal. 230.

37. Dexamethasone - COVID19 - Article-5(3) procedure: proposals for product information (PDF/425.9 KB), 18 September 2020, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/dexamethasone-covid19-article-53-procedure-proposals-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/dexamethasone-covid19-article-53-procedure-proposals-product-information_en.pdf)
38. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation, 18 September 2020, <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
39. Pan H, Peto R, Karim QA, et. Al. 2020. *Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19–Interim WHO SOLIDARITY trial results*. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
40. RECOVERY Collaborative Group. 2020. *Lopinavir–ritonavir in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-label, Platform Trial*. Published Online October 5, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4).
41. Cao et.al. 2020. *A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. This article was published on March 18, 2020, and last updated on April 14, 2020, at NEJM.org. N Engl J Med 2020;382:1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
42. National Institutes of Health (NIH). 2020. COVID-19 Treatment Guidelines. Available at <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> hal. 88
43. World Health Organization (WHO). 2020. Table of therapeutics in WHO A coordinated Global Research Roadmap. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key->

- action/Table\_of\_therapeutics\_Appendix\_17022020.pdf?ua=1. Dipublikasikan 21 Maret 2020. Diakses 26 Maret 2020
44. World Health Organization (WHO). 2020. <https://www.who.int/indonesia/news/detail/24-04-2020-the-who-solidarity-trial-for-covid-19-treatments-officially-launched-in-indonesia>. Diakses pada tanggal 24 September 2020
  45. "Public-health advice during COVID-19 pandemic, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic#use-of-chloroquine-and-hydroxychloroquine-medicines-section> diakses pada tanggal 24 September 2020
  46. Treatments and vaccines for COVID-19, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19> diakses pada tanggal 24 September 2020
  47. EUROPEAN COMMISSION (EC). 2020. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use.
  48. Gui Qiang Wang, MD. Diagnosis and treatment Protocol of COVID 19 (Version 8), Updated on March 3, 2020. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Updated 18 Agustus 2020
  49. US-FDA. 2020. EUA for chloroquine and hydroxychloroquine

- <https://www.fda.gov/media/136534/download>
50. FDA NEWS RELEASE. 2020. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>. Diakses pada 24 September 2020
  51. FDA NEWS RELEASE. 2020. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>
  52. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2/>. Dipublikasikan tanggal 27 Agustus 2020
  53. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf#page=59&zoom=100,0,0> hal. 115
  54. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/convalescent-plasma/>
  55. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.

- National Institutes of Health. Available at <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> hal. 108
56. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> hal. 109
  57. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> hal. 53
  58. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> hal. 111.
  59. Ministry of Health, Labour, and Welfare. 2020. *Concept of antiviral drug treatment for COVID-19 6th Edition*. [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_200817.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200817.pdf). Dipublikasikan pada 13 Agustus 2020. Diakses pada 19 Oktober 2020
  60. COVID-19 Japan Society for Blood Transfusion and Cell Therapy. 2020. *Opinion of Subcommittee on Guidelines for Using Fresh Frozen Plasma*. Dipublikasikan pada 24 Juni 2020. Diakses pada 19 Oktober 2020.
  61. National Centre for Infectious Diseases (NCID). 2020. Interim Treatment Guidelines for COVID-19 (Version 4.0). <https://www.ncid.sg/Health-Professionals/Diseases-and-Conditions/Pages/COVID-19.aspx>. Dipublikasikan

- pada 31 Agustus 2020. Diakses pada 19 Oktober 2020.
62. Ministry of Health. 2020. Should baricitinib be used for COVID-19?.  
[https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/baricitinib-for-covid-19-\(updated-18-june-2020\)98b032d0121745a4a19f67e41c4ecbb2.pdf](https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/baricitinib-for-covid-19-(updated-18-june-2020)98b032d0121745a4a19f67e41c4ecbb2.pdf).  
Dipublikasikan pada 18 Juni 2020. Diakses pada 19 Oktober 2020.
63. Ministry of Health. 2020. Should interleukin-6 (IL-6) inhibitor be used for COVID-19?.  
[https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/il-6-inhibitors-for-covid-19-\(updated-2-july-2020\)9a9870f958f4409c9ca450a30502d552.pdf](https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/il-6-inhibitors-for-covid-19-(updated-2-july-2020)9a9870f958f4409c9ca450a30502d552.pdf)  
Dipublikasikan pada 2 Juli 2020. Diakses pada 19 Oktober 2020.
64. Ministry of Health. 2020. Should anticoagulants be used for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in COVID-19?.  
[https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/should-anticoagulants-be-used-for-vte-prophylaxis-in-covid-19-\(17-june-2020\).pdf](https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/should-anticoagulants-be-used-for-vte-prophylaxis-in-covid-19-(17-june-2020).pdf).  
Dipublikasikan pada 17 Juni 2020. Diakses pada 19 Oktober 2020.
65. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 - Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, V28.1, Dipublikasikan pada 15 Oktober 2020. Diakses pada 12 November 2020
66. Coronavirus disease (COVID-19): For health professionals, Treatment and vaccines, 15 September 2020,  
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus->

- infection/health-professionals.html#a9
67. Product Monograph Including Patient Medication Information, 27 July 2020, [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00057134.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057134.PDF).
  68. Health Canada, Drugs and vaccines for COVID-19: List of authorized clinical trials, 15 Oktober 2020, <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/list-authorized-trials.html>, diakses tanggal 19 Oktober 2020
  69. National Advisory Committee on Blood and Blood Product, 31 Maret 2020, Fact Sheet on Convalescent Plasma and Intravenous Immune Globulin (IVIG) for Treatment of COVID-19 in Canada, [https://nacblood.ca/resources/COVID%20QA\\_NAC%20March%2031%202020\\_FINAL.pdf](https://nacblood.ca/resources/COVID%20QA_NAC%20March%2031%202020_FINAL.pdf), diakses tanggal 19 Oktober 2020
  70. Chloroquine and hydroxychloroquine can have serious side effects. These drugs should be used only under the supervision of a physician, 18 Agustus 2020, <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/72885a-eng.php>
  71. NHS England, Clinical/medical management, <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/secondary-care/management-confirmed-coronavirus-covid-19/clinical-medical-management/>, diakses 19 Oktober 2020
  72. Veklury 100 mg concentrate for solution for infusion, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11596>
  73. National guidance (NICE, NHSE PHE, Specialist Pharmacy Service (SPS), MHRA) during the Covid-19 pandemic - medicines implications, 1 Juli 2020, <https://www.lambethccg.nhs.uk/news-and->

- publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Clinical%20guidelines%20and%20pathways/NICE%20and%20SPS%20Clinical%20guidance%20%20Covid-19%20FINAL.pdf.
74. MHRA, COVID-19 Therapeutic Alert CEM/CMO/2020/033, 3 September 2020, diakses 19 Oktober 2020
  75. This national clinical trial aims to identify treatments that may be beneficial for people hospitalised with suspected or confirmed COVID-19, <https://www.recoverytrial.net/>, diakses 19 Oktober 2020
  76. Clinical Management Protocol: COVID-19, ver.5, 03.07.20, Government of India Ministry of Health and Family Welfare Directorate General of Health Services (EMR Division), <https://www.mohfw.gov.in/pdf/UpdatedClinicalManagementProtocolforCOVID19dated03072020.pdf>
  77. How is India Treating COVID-19?, <https://covidindia.org/treatment/> Diakses pada 19 Oktober 2020
  78. Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases. 2020. The Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases. Versi 31, 20 Juli 2020
  79. Roberto, P., Francesco, L., Emanuela, C., Giorgia, G., Pasquale, N., & Sara, D. 2020. Current treatment of COVID-19 in renal patients: hope or hype?. *Internal and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02510-0>
  80. Kaletra Summary of Product Characteristics.
  81. D'Marco, L., Puchades, M.J., Romero-Parra, M., Gimenez-Civera, E., Soler, M.J., Ortiz, A., & Gorriz, J.L.

2020. *Coronavirus Disease 2019 in Chronic Kidney Disease*. *Clinical Kidney Journal*, vol 13, no.3: 297 – 306. doi: 10.1093/ckj/sfaa104
82. Qi Tan et al. 2020, *Is Oseltamivir suitable for fighting against Covid-19: in silico assessment, in vitro and retrospective study*
  83. World Health Organization (WHO). 2020. [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/) diakses pada 17 Oktober 2020.
  84. Zhao, X., Jiang, Y., Zhao, Y., Xi., H., Liu, C., Qu, F., 7 Feng, X. 2020. *Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03897-6>
  85. Lv, Y., Gu, B., Chen, Y., et al. 2020. *No Intrauterine vertical transmission in pregnancy with COVID-19: A case Report. Infection and Chemotherapy*. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.07.015>.
  86. Wang, Y., Wang, Y., Han, X., Ye, J., & Li, R. 2020. *Potential Effect of COVID-19 on Maternal and Infant Outcome: Lesson from SARS*. *Frontiers in Pediatrics*. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00511>
  87. Huijun chen, Juajun Guo, Chen Wang et.al. the Lancet 2020, 395:809-15 *Clinical Characteristics & Intra Uterine Vertical Transmission potential of COVID-19 Infection in 9 pregnant women : a Restropective Review of Medical Record*, corrected version March 23, 2020
  88. <https://covid19.go.id/peta-sebaran> diakses pada 12 November 2020
  89. Wu Z, McGoogan JM, *Characteristics and Important Lessons From the COVID-19 Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 cases from the Chinese CDC*, *JAMA* 2020.
  90. The US CDC, *COVID-19 in Children & Teens*, Sep 17-2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/symptoms.html>.

- Diakses 17 Oktober 2020.
91. Cai J, Xu J, Lin D, et al. 2020. *A Case Series of Children with 2019 n-Corona Infection : Clinical and Epidemiological Features*, Clin Infect Dis,2020.
  92. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. 2020. *Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China*. N.England J Med, 2020
  93. CDC Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Corona Disease (COVID-19), updated 3 November 2020.
  94. International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/1-covid-19-and-diabetes.html>. Diakses pada 17 Oktober 2020.
  95. European Medicines Agency (9 Juni 2020): Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/news/latest-data-support-continued-use-ace-inhibitors-arb-medicines-during-covid-19-pandemic>
  96. UK Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (27 Maret 2020) Coronavirus (COVID-19) and high blood pressure medication. <https://www.gov.uk/government/news/coronavirus-covid-19-and-high-blood-pressure-medication>
  97. American College of Cardiology (17 Maret 2020). HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re : Using RAAS Antagonists in COVID-19 <https://www.acc.org/latest-incardiology/articles/2020/03/17/08/59hfsa-acc-ahastatement-addresses-concerns-re-using-raasantagonists-incovid-19>
  98. Rico-Mesa, J.S., Rosas, D., Ahmadian-Tehrani, A., White, A., Anderson, A.S., & Chilton, R. 2020. *The Role of Anticoagulan in COVID-19-Induced Hypercoagulability*. Current Cardiology Reports. 22:53. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01328-8>
  99. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. 2001.

- 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.
100. WHO Technical Report, Medication Safety in Polypharmacy, WHO/UHC/SDS/2019.11. Diakses pada 17 Oktober 2020
  101. EMA. 2012. Guideline on the Investigation of Drug Interaction Rev 1.
  102. Furuta, Y., et al. 2009. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *J. of Antiviral Resch.*, 82(3):95-102.
  103. Dong, L., Hu, S., dan Gao, J. 2020. *Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Drug Discov Ther.*, 14(1):58-60.
  104. Q. Cai, M. Yang, D. Liu et al., *Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study*, *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
  105. C. Chen, Y. Zhang, J. Huang et al., Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial, medRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
  106. Fujifilm Toyama Chemical. Anti-influenza drug Avigan® Tablet Meets Primary Endpoint in Phase III Clinical Trial in Japan for COVID-19 patients. <https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451>. Dipublikasikan pada 23 September 2020. Diakses pada tanggal 29 Oktober 2020
  107. Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. 2020. *A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 Sept 21st. doi:

- 10.1128/AAC.01897-20.
108. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. *AVIFAVIR* for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Infectious Diseases Society of America. 2020. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
  109. CADTH Emerging Health Technology for COVID-19: Favipiravir. 2020. <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/eh0087-hc0010-000-favipiravir.pdf>. Dipublikasikan pada 17 Agustus 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
  110. Coronavirus: Glenmark's Favipiravir shows positive results in Phase-3 clinical trials. <https://www.indiatoday.in/india/story/coronavirus-glenmark-favipiravir-positive-results-phase3-clinical-trials-1703434-2020-07-23>. Dipublikasikan pada 23 Juli 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
  111. RDIF and ChemRar announce first interim results of clinical trials of Favipiravir drug's effectiveness in coronavirus therapy. [https://rdif.ru/Eng\\_fullNews/5174/](https://rdif.ru/Eng_fullNews/5174/). Dipublikasikan pada 13 Mei 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
  112. Submits Protocol for Phase 3 COVID-19 Trial of Favipiravir to FDA. <https://www.fdanews.com/articles/198998-appili-submits-protocol-for-phase-3-covid-19-trial-of-favipiravir-to-fda>. Dipublikasikan pada 4 September 2020. Diakses pada 29 Oktober 2020.
  113. Favipiravir, a Broad-Spectrum Antiviral and Potential Therapeutic for COVID-19. <https://www.appilitherapeutics.com/favipiravir>. Diakses pada 14 Oktober 2020.
  114. <http://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/k8818cgcg6hsfsfdukmbkkv9u1/all/row/10/page/0/order/4/DESC/search/5/favipiravir>. Diakses pada 14 Oktober 2020

115. Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2020. Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Favipiravir for Treatment of COVID-19 Patients.
116. Russia Ministry of Health Approves Avifavir (Favipiravi) for COVID-19 Patients – Cut Duration of Illness by over 50%. <https://www.trialsitenews.com/russia-ministry-of-health-approves-avifavir-favipiravir-for-covid-19-patients-cuts-duration-of-illness-by-over-50/>. Dipublikasikan pada 1 Juni 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
117. Ministry of Health Russian Federation. 2020. Safety of use medicinal product CORONAVIR (INN-Favipiravir). <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/9/1/1598959289.93821-1-147723.pdf>
118. India's Hetero wins approval to sell COVID-19 drug favipiravir. <https://www.reuters.com/article/idUSKCN24U0Q0>. Dipublikasikan pada 29 Juli 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
119. Sun Pharma latest to sell COVID-19 drug favipiravir in India. <https://www.reuters.com/article/idUSKCN25019U>. Dipublikasikan pada 4 Agustus 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
120. India's Lupin to sell generic COVID-19 drug favipiravir. <https://www.reuters.com/article/idUSKCN2510SU>. Dipublikasikan pada 5 Agustus 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
121. FDC launches two variants of COVID-19 drug Favipiravir in India at ₹55 per tablet. <https://www.businessinsider.in/science/health/news/fdc-launches-two-variants-of-covid-19-drug-favipiravir-in-india-at-55-per-tablet/articleshow/77754981.cms>. Dipublikasikan pada 26 Agustus 2020. Diakses pada 14 Oktober 2020.
122. Dr. Reddy's launches Avigan to treat COVID-19 in India. <https://www.bioworld.com/articles/497058-dr>

- reddys-launches-avigan-to-treat-covid-19-in-india.  
Dipublikasikan pada 26 Agustus 2020. Diakses pada  
14 Oktober 2020.
123. Agrawal U, Raju R, Udwadia Z. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Medical Journal Armed Forces India*. 2020;.
  124. Yanai H. Favipiravir: A Possible Pharmaceutical Treatment for COVID-19. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2020;10(2):33-34.
  125. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, de Lamballerie X, Keïta S, Malvy D, Frange P. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):603-604. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60232-X. PMID: 25706078.
  126. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al., Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report, *New Eng J Med* 8 Oktober 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
  127. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 21 Agustus 2020, doi:10.1001/jama.2020.16349.
  128. Jason D. Goldman, David C.B. Lye, David S. Hui, Kristen M. Marks, et al, Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19, 27 Mei 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
  129. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569 – 78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
  130. BPOM. 2020. Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir for Treatment of COVID-19 Patients.
  131. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin D, Jones S, James S, Pinninti S et al. 2020. *Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*.
132. 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-19>National. Accessed May 1, 2020.
  133. 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.
  134. Coenen S, van der Velden AW, Cianci D, Goossens H, et al. 2020. *Oseltamivir for coronavirus illness: post-hoc exploratory analysis of an open-label, pragmatic, randomised controlled trial in European primary care from 2016 to 2018*. *Br J Gen Pract*. Jun 25;70(696):e444-e449
  135. Massachusetts General Hospital (MGH). 2020. COVID-19 Treatment Guideline.
  136. Website <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, accessed on 6 November 2020
  137. Leaflet Tamiflu®. Approved label Badan POM
  138. Davis, Brian E. 2010. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother*; 65 Suppl 2: I15 -10
  139. Guaraldi, G., Meschiari, M, Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., et al. 2020. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, vol 2, issue 8, E474-484. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
  140. Biran, N., et al. 2020. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *The Lancet Rheumatology* vol 2, issue 10, E603-E612. DOI:

- [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0)
141. Patel, K., et al. Use of the IL-6R Antagonist Tocilizumab in Hospitalized COVID-19 Patients. *Journal of Internal Medicine*. 3 Agustus 2020
  142. Roche, COVACTA  
<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>. Dipublikasi 29 Juli 2020. Diakses 6 Oktober 2020.
  143. Roche, EMPACTA  
<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>. Dipublikasi 18 September 2020. Diakses 6 Oktober 2020
  144. Surat dari Indonesian Rheumatology Association No. 163/PBIRA/IV/2020 tanggal 14 April 2020 perihal Pemberian Tocilizumab (Actemra) pada Penyakit Inflamasi dengan Badai Sitokin
  145. Leaflet Actemra. Approved label Badan POM
  146. Balasubramanian S, Nagendran T, Ramachandran B, Ramanan A. 2020. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child with COVID-19 Treated Successfully with Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatrics*.57(7):681-683.
  147. Dulek D, Fuhlbrige R, Tribble A, Connelly J, Loi M, El Chebib H et al. 2020. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*.
  148. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H et al. 2020. 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 & Rheumatology*.
  149. World Health Organization (WHO). 2020. Corticosteroids for COVID-19-Living Guideline. Published 2 September 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1
  150. 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.
151. World Health Organization (WHO). 2020. <https://www.who.int/news/item/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>
  152. Leaflet Oradexon. Approved Label Badan POM
  153. Jeon S, Ko M, Lee J, et al. Identification of Antiviral Drugs Candidates against SARS-CoV-2 from FDA-Approved Drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 Jul; 64(7): e00819-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>
  154. David M. G. Halpin, Dave Singh, Ruth M. Hadfield. 2020. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *European Respiratory Journal*. DOI: 10.1183/13993003.01009-2020
  155. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04330586> diakses pada 23 Oktober 2020
  156. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/alvesco#overview-section> diakses pada 24 Oktober 2020
  157. <http://pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=581> diakses pada 24 Oktober 2020
  158. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3886/pil> diakses pada 24 Oktober 2020
  159. Product Information label of Alvesco, US-FDA
  160. Schaffner TJ, Skoner DP. Ciclesonide: a safe and effective inhaled corticosteroid for the treatment of asthma. *J Asthma Allergy* 2009; 2: 25 – 32. <https://doi.org/10.2147/jaa.s4651>
  161. Gozzo L, Viale P, Longo L, Vitale DC and Drago F (2020) The Potential Role of Heparin in Patients With COVID-19: Beyond the Anticoagulant Effect. A Review. *Front. Pharmacol.* 11:1307. doi: 10.3389/fphar.2020.01307
  162. Ayerbe, L., Risco, C., and Ayis, S. (2020). The

- association between treatment with heparin and survival in patients with COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis* 50, 298–301. doi: 10.1007/s11239-020-02162-z
163. Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., et al. (2020). Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 76 (1), 122–124. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
  164. Leaflet Inviclot® Heparin Sodium 5.000 UI/ml. Approved label Badan POM
  165. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* 9<sup>th</sup> Ed: ACCP Guidelines
  166. Leaflet Lovenox. Approved label Badan POM
  167. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04427098>
  168. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM Van Der, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191(April):145-7.
  169. Drago F, Gozzo L, Li L, Stella A, Cosmi B. Use of Enoxaparin to Counteract COVID-19 Infection and Reduce Thromboembolic Venous Complications: A Review of the Current Evidence. 2020;11(September):1-6.
  170. Shi C, Ph D, Wang C, Wang H, Yang C. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. 2020.
  171. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. 2020;(March):1023-6.
  172. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, et al. AHA Scientific Statement Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. 2013:2622-703.

173. Eko AP, Budi S, Ridho M N, Daniel R, D Santosa, C Suharti et al. Position Paper from InaSTH Semarang: management of coagulopathy in Covid-19. *Bali Med J* 2020;9(2): 306-12.
174. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S. 2020. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Pulmonary and Cardiovascular: Guidelines and Consensus Statements* | Vol. 158, Issue 3, P1143-1163, September 01, 2020.
175. Tackling antimicrobial resistance in the Covid-19 pandemic, WHO review panel, June 2020
176. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. 30 Sept 2020
177. Leaflet Zithromax. Approved label Badan POM.
178. Leaflet Cravit IV. Approved label Badan POM.
179. Leaflet Meropenem Trihydrate Serbuk Injeksi IV. Approved label Badan POM.
180. Leaflet Merrem IV. Approved label US-FDA.
181. Leaflet Sefotaksim Sodium Injeksi. Approved Label Badan POM
182. Padrid, P, Churh, David B. 2008. *Drugs Used in the management of Respiratory Disease.*
183. World Health Organization (WHO). 2012. *Evidence For Technical Update Of Pocket Book Recommendations: Recommendations For Management of Common Childhood Condotions : Evidence of Technical Update of Pocket Book Recommendation : Newborn Condotion, Dysntry, Pneumonia, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe Acute Malnutrition and Supportive Care*
184. *Inhalation Therapy for Suspected COVID-19 Patients.* <https://www.munsonhealthcare.org/media/file/Physician%20Services/COVID19/Communications/Inhalation%20Therapy%20for%20Suspected%20COVID-19%20Patients.pdf>. Diakses tanggal 27 Maret 2020
185. Albuterol Inhaler Shortage Due to COVID-19 Could

- Impact People With Asthma.  
<https://community.aafa.org/blog/albuterol-inhaler-shortage-due-to-covid-19-could-impact-people-with-asthma>. Diakses tanggal 27 Maret 2020.
186. Leaflet Salbutamol sediaan tablet, sirup, dan cairan inhalasi. Approved label Badan POM
  187. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. DOI: 10.1036/0071443436
  188. Leaflet Midazolam. Approved Label Badan POM
  189. Kunz Rolanda dan Minder Markus, COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes, <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20235>. Diakses 31 Maret 2020.
  190. Cai SJ, et al. 2020. Analysis of bronchoscope-guided tracheal intubation in 12 cases with COVID-19 under the personal protective equipment with positive pressure protective hood, Chinese Journal of tuberculosis and respiratory diseases. Mar 5;43(0):E033. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200222-00153. Diakses 31 Maret 2020
  191. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent:the reason why.Free Radic Res. 2018jul;52(7):751-762.doi: 10.1080/10715762.2018.1468564. Epub 2018 May 9. PMID:29742938
  192. Ervilla Dass. 2020. BRIEF REVIEW OF N-ACETYLCYSTEINE AS ANTIVIRAL AGENT: POTENTIAL APPLICATION IN COVID-19: Use of N Acetylcysteine as Antiviral Agent. Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research, 9(3). <https://doi.org/10.32553/jbpr.v9i3.764seja>
  193. Leaflet Fluimucil. Approved Label Badan POM
  194. Immunoglobulin, <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-14-produk-imunologis-dan-vaksin/145-imunoglobulin/imunoglobulin-normal-globulin-gamma>, diakses 15 Oktober 2020.

195. Octagam 10% Therapy in COVID-19 Patients With Severe Disease Progression, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400058#eligibility>, diakses 14 Oktober 2020
196. NIH Clinical Trial Testing Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin Plus Remdesivir to Treat COVID-19 Begins, 8 Oktober 2020, <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-testing-hyperimmune-intravenous-immunoglobulin-plus-remdesivir-treat>, diakses 15 Oktober 2020.
197. Immunoglobulin, <http://pionas.pom.go.id/monografi/imunoglobulin>, diakses pada 14 Oktober 2020
198. 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.* Centers for Disease Control and Prevention; 2020 Aug 14;69(32):1074–80.
199. Human immunoglobulin G, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00028>, diakses 15 Oktober 2020.
200. Octagam Cairan infus 50 mg/mL, <http://pionas.pom.go.id/obat-baru/octagam-cairan-infus-50-mgml>, diakses 15 Oktober 2020
201. Tóth SZ, Lorincz T, Szarka A. Concentration Does Matter: The Beneficial and Potentially Harmful Effects of Ascorbate in Humans and Plants. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 29(15):1516-1533. DOI:10.1089 / ars.2017.7125.
202. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010; 4(8):118-126. DOI:10.4103 / 0973-7847.70902
203. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans* 2018;46:1147–59.

204. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211
205. COVID-19 Treatment Guideline. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-c/>. Di publikasikan pada 17 Juli 2020. Di akses pada 29 Oktober 2020
206. Hemila H. *Vitamin C and Infections*. *Nutrients* 2017;9:339.
207. Hemila H. *Vitamin C and SARS Coronavirus*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:1049-50.
208. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vitamin+c+AND+COVID-19&Search=Search>. Accessed October 26, 2020.
209. Shanghai Expert Panel, cited on Mar 23. [http://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MzA3Nzk5Mzc5MQ==&mid=2653620168&idx=1&sn=2352823b79a3cc42e48229a0c38f65e0&chksm=84962598b3e1ac8effb763e3ddb4858435dc7aa947a8f41790e8df2bca34c20e6ffe a64cd191#rd](http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA3Nzk5Mzc5MQ==&mid=2653620168&idx=1&sn=2352823b79a3cc42e48229a0c38f65e0&chksm=84962598b3e1ac8effb763e3ddb4858435dc7aa947a8f41790e8df2bca34c20e6ffe a64cd191#rd); 2020.
210. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1261
211. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014;12:32.
212. Patel V, Dial K, Wu J, Gauthier AG, Wu W, et al. 2020. Dietary antioxidants significantly attenuate hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by enhancing macrophage function via reducing the accumulation of airway HMGB1. *Int J Mol Sci*, 21(3):997
213. Hemilia H, Chalker E. 2013. Vitamin C for Preventing and treating the common cold (Review). *Cochrane Database System Review*. 2013 Jan 31; (1): CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4

214. Feyaerts, A.F., & Luten, W. 2020. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19?. *Nutrition*, 79 – 80. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110948>
215. Paul E. Marik, Pierre Kory , Joseph Varon , Jose Iglesias & G Umberto Meduri (2020): MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale, Expert Review of Anti-infective Therapy. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1808462>
216. Abdullah, M., Jamil, R.T., Attia, F.N. Vitamin C (Ascorbic Acid). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/#:~:text=Adverse%20effects%20include%20headaches%20C%20flushing,because%20it%20acidifies%20the%20urine>. Dipublikasikan pada 22 Mei 2020. Diakses pada 29 Oktober 2020.
217. Paul E. Marik , Pierre Kory , Joseph Varon , Jose Iglesias & G Umberto Meduri (2020): MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale, Expert Review of Anti-infective Therapy. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1808462>
218. Lessening Organ Dysfunction with Vitamin C (LOVIT) (NCT03680274). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274>. Dipublikasikan pada 10 April 2020. Diakses pada 04 November 2020.
219. International ALLIANCE Study of Therapies to Prevent Progression of COVID-19 (NCT04395768). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395768>. Dipublikasikan pada 11 September 2020. Diakses pada 4 November 2020.
220. Use of Ascorbic Acid in Patients with COVID-19 (NCT04323514). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323514>. Dipublikasikan pada 26 Maret 2020. Diakses pada 04 November 2020.
221. Vitamin C Fact Sheet for Helath Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC->

- HealthProfessional/. Dipublikasikan pada 27 Februari 2020. Diakses pada 2 November 2020.
222. Vitamin C (Ascorbic Acid). <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1001/vitamin-c-ascorbic-acid>. Diakses pada 29 Oktober 2020
  223. Holick MF. 1995. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D1-3. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 61 (suppl):638S-45S.
  224. NIH Office of Dietary Supplements. 2020. Vitamin D: Fact Sheet for Health Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Diakses pada 24 Oktober 2020
  225. Dankers W, Collin Edgar M, van Hamburg JP, Lubberts E. 2017. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*. Volume 7 Article 697. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
  226. Mohan M, Cherian J J, Sharmal A. 2020. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog* 16(9): e1008874. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>
  227. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Intl J. of Mol Sc*. 2018; 19(8). Epub 2018/08/18. <https://doi.org/10.3390/ijms19082419> PMID: 30115864.
  228. Hewison, M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71, 50-61.
  229. Barlow PG et al. 2011. Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37. *PLoS ONE* Volume 6 Issue 10: e25333.
  230. Zhao Y et al. 2019. Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a MicroRNA-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *International Journal of Molecular*

- Sciences 2019, 20, 3562. doi: 10.3390/ijms20143562.
231. Martineau et al. 2017. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *British Medical Journal* 2017; 356: i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
  232. Rhodes JM, Laird E, Kenny RA. 2020. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of COVID-19. *Irish Medical Journal* Vol 113; No.5; P81
  233. Alipio M. 2020. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). File elektronik tersedia di <https://ssrn.com/abstract=3571484> (*pre-print version of the author's paper before any peer review has taken*).
  234. Bergman P. 2020. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine*. doi: 10.1111/joim.13158.
  235. Approved label Prove D-1000 Badan POM.
  236. Surat Keputusan Badan POM Nomor HK.02.01.1.2.08.20.385 tahun 2020 tentang Penetapan Vitamin D 1000 IU sebagai Suplemen Kesehatan.
  237. Holvik K, Meyer HE, Madar, AA, Brustad M. 2020. High-dosage vitamin D supplements are unnecessary. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. The J. of the Norwe Med Asctn. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0749
  238. Martineau AR, Forouhi NG. 2020. Vitamin D for COVID-19: a case to answer. [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology). Vol 8 September 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)
  239. Institute of Medicine of the National Academics. 2011. Dietary Reference Intakes (DRI) for Calcium and Vitamin D. Washington DC: National Academic Press.
  240. Biesalski, Hans K. 2020. Vitamin D deficiency and co-

- morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship?  
<https://doi.org/10.1016/j.nfs.2020.06.001>
241. Lee, G.Y.; Han, S.N. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 2018, 10, 1614.
  242. Wu, D.; Meydani, S.N. Vitamin E, immunity, and infection. In *Nutrition, Immunity, and Infection*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2017; pp. 197–212.
  243. Zabetakis, I; Lordan, R; Norton, C; Tsoupras, A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients* 2020, 12, 1466, pp. 13.
  244. Wu, D.; Lewis, E.D.; Pae, M.; Meydani, S.N. Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front Immunol.* 2018; 9: 3160.
  245. Coquette, A.; Vray, B.; Vanderpas, J. Role of vitamin E in the protection of the resident macrophage membrane against oxidative damage. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 1986, 94, S29–S34.
  246. Jovic, T.H.; Ali, S.R.; Ibrahim, N; Jessop, Z.M.; Tarassoli, S.P.; Dobbs, T.D.; Holford, P.; Thornton, C.A.; Whitaker, I.S. Could Vitamins Help in the Fight against COVID-19? *Nutrients.* 2020, 12, 2550.
  247. Meydani, S.N.; Leka, S.L.; Fine, B.C.; Dallal, G.E.; Keusch, G.T.; Singh, M.F.; Hamer, D.H.; Vitamin E and Respiratory Infections among Elderly Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004, 292(7), 828-836.
  248. Zhang, L.; Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 479–490
  249. PIONAS: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-9-gizi-dan-darah/95-vitamin/955-vitamin-e>
  250. Casadevall A and Pirofski L (2020) The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 130(4): 1545-1548. doi: 10.1172/JCI138003
  251. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. (2020) Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* doi: 10.1016/ S1473-3099(20)30141-9

252. Duan K, Liu B, Li C, et al. (2020) Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.
253. Channel News Asia (2020) Chinese doctors ‘using plasma therapy’ on COVID-19 patients.
254. Reuters (2020) Chinese doctors using plasma therapy on coronavirus, WHO says ‘very valid’ approach.
255. Joyner, Michael J; Bruno, Katelyn A; Klassen, Stephen A, et al. 2020. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* ; 95(9): 1888-1897, 2020 09.
256. Petunjuk Teknis Penjaminan Mutu Pengolahan Plasma konvalesens COVID-19. Badan POM, ISBN 978-602-415-024-2, Mei 2020
257. Salazar, E., Perez, K. K., Ashraf, M., et al. 2020. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *The American journal of pathology*, 190(8), 1680–1690. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.05.014>
258. Wooding, D. J., & Bach, H. 2020. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(10), 1436–1446. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.005>
259. Seghatchian, J., & Lanza, F. 2020. WITHDRAWN: Convalescent Plasma, an Apheresis Research Project Targeting and Motivating the Fully Recovered COVID 19 Patients: A Rousing Message of Clinical Benefit To Both Donors and Recipients Alike. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 102792. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102792>
260. Abolghasemi, H., Eshghi, P., Cheraghali, A. M., et al. 2020. Clinical efficacy of convalescent plasma for

- treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 102875. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102875>
261. Yılmaz, S., Ertuğrul Örüç, N., Özcebe, O. İ., et al. 2020. Regulatory consideration on preparation and clinical use of COVID-19 convalescent plasma. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 102846. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102846>
262. Liu, S.T.H., Lin, H., Baine, I. *et al.* Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1088-9>
263. 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;
264. M. Rojas, et al. 2020. *Convalescent plasma in COVID-19: Possible Mechanisms of Action*. *Autoimmunity Reviews* 19 (2020) 102554. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
265. Food and Drug Administration (FDA), USA. 2020. Fact Sheet for Health Care Providers. Emergency Use Authorization (EUA) Of Covid-19 Convalescent Plasma for Treatment of Covid-19 In Hospitalized Patients. 21 August.
266. Kong, Y., Cai, C., Ling, L., et al. 2020. Successful treatment of a centenarian with coronavirus disease 2019 (COVID-19) using convalescent plasma. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*, 102820. Advance online publication.

- <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102820>
267. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. 2020. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. May 1:10.1002/jmv.25961. doi: 10.1002/jmv.25961. Epub ahead of print. PMID: 32356910; PMCID: PMC7267113.
  268. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Concise review: multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(12):2173-2185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076267>.
  269. Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(13):2345-2360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214990>.
  270. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2 mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):216-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257537>.
  271. Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32811531>.
  272. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=&type=&rslt=&age\\_v=&gndr=&intr=stem+cell&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd\\_s=&strd\\_e=&prcd\\_s=&prcd\\_e=&sfpd\\_s=&sfpd\\_e=&rfpd\\_s=&rfpd\\_e=&lupd\\_s=&lupd\\_e=&sort=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=stem+cell&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=). Diakses pada 26 Oktober 2020.
  273. 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
  274. Moll, G., Drzeniek, N., Kamhieh-Milz, J., Geissler, S., Volk, H., & Reinke, P. 2020. MSC Therapies for COVID-

- 19: Importance of Patient Coagulopathy, Thromboprophylaxis, Cell Product Quality and Mode of Delivery for Treatment Safety and Efficacy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11: 1091. *Front Immunol*. 2020; 11: 1091. doi: 10.3389/fimmu.2020.01091
275. Integrative Medicine Center of Western Colorado. *Consent for Stem Cell Therapy*. <https://imcwc.com/html5-blank/stem-cell-informed-consent/>. Diakses pada 26 Oktober 2020.
276. EmCell. *Frequently Asked Questions*. <https://www.emcell.com/en/faq.htm>. Diakses pada 26 Oktober 2020.
277. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Drela K. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int*. 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093291>.
278. Shetty AK. Mesenchymal stem cell infusion shows promise for combating coronavirus (COVID-19)-induced pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):462-464. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257554>.
279. Pawitan, J. A. (2020). Prospect of stem cell therapy to avoid cytokine storm in severe covid-19. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(5), 42-48. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i5.38886>
280. Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21429. doi:10.1097/MD.00000000000021429
281. Centers for Disease Control and Prevention. Stem cell and exosome products. 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/stem-cell-products.html>. Accessed June 26, 2020.



BPOM  
Jl. Percetakan Negara 23  
Jakarta Pusat 10560

☎ 021 4244691

@ halobpom@pom.go.id

🌐 www.pom.go.id

🐦 @bpom\_ri

📘 Bpom RI

ISBN 978-602-415-053-2

