



Infeksi COVID-19 pada Anak dan Neonatus

Dr.dr. Suryadi Nicolaas Napoleon Tatura,Sp.A(K)

Ketua Tim Klinis Pandemi COVID-19
Ketua Divisi Ilmu Penyakit Tropik dan Infeksi
Fakultas Kedokteran Universitas Samratulangi
RSUP Kandou Manado



Dr. dr. Suryadi NN Tatura, Sp.A(K)

Sam Ratulangi School of Medicine,
Manado

EDUCATIONAL BACKGROUND

- **Medical Doctor – Sam Ratulangi University (1996)**
- **Pediatrician – Sam Ratulangi University (2007)**
- **Pediatric Consultant (Pediatric Infection and Tropical Disease) – FKUI/RSCM-KOLEGIUM IKA (2012)**
- **PhD (Clinic) – Hassanuddin University (2015)**

LATEST POSITION

- **Member of American Society of Tropical Medicine and Hygiene**
- **Member of European Society for Paediatric Infectious Disease**
- **Committee of Infectious and Tropical Diseases Working Group, Indonesian Pediatric Association**
- **Head of Covid-19 Clinical Team of Prof Kandou Hospital, Manado**
- **Head and Consultant in Pediatric Infectious and Tropical Diseases Division, Faculty of Medicine, Sam Ratulangi University/Prof Kandou Hospital Manado**
- **National Expert Committee of Malaria, Ministry of Health, Republic of Indonesia**
- **Head of Antimicrobial Stewardship Committee of Prof Dr. RD Kandou Hospital, Manado, Indonesia**
- **Pediatrician Consultant, Noongan Hospital, Minahasa District, Indonesia**

Epidemiologi



- **Sebaran di Dunia:**
 - **China 2,2% di usia <19 tahun**
 - **US 2% pada usia <18 tahun**
 - **Italy 1,2% di usia <18 tahun**
 - **Spanyol 0,8% di usia <18 tahun**

Data pada Anak

- Data terbatas
- Sekitar 1% dari seluruh penduduk (China) hingga 2% (Spanyol, Italy)
- Umumnya klinis lebih ringan, sekalipun viral load tinggi
- Kematian di bawah 10 tahun tidak ada



KEMATIAN DI DUNIA

AGES	DEATH RATE – CONFIRMED CASES	DEATH RATE – ALL CASES
80+ years old	21.9%	14.8%
70-79 years old		8.0%
60-69 years old		3.6%
50-59 years old		1.3%
40-49 years old		0.4%
30-39 years old		0.2%
20-29 years old		0.2%
10-19 years old		0.2%
0-10 years old		0%

New York

- Kematian di bawah 18 tahun: 3 orang (semua dengan komorbid)



Anak Indonesia

- Data dari UKK respirologi IDAI: 35 anak terkonfirmasi
 - Rentang usia: 4 bulan – 17 tahun
 - Bayi: 4, 9, 11, dan 12 bulan
- Penderita anak pertama:
 - Yogyakarta dan Jakarta
- Kematian: 2 anak (11 dan 17 tahun)
- Super spreader: kasus RS Kariadi

Basic Reproduction Number

- “Satu penderita menulari berapa orang”
- Antara 2 hingga 4 orang (tergantung lokasi)

Yang Sembuh

- Dunia: 600 ribu
- Indonesia: 685 pasien
- Tergantung definisi “sembuh”
- Sebagian gejala menetap dan berjangka panjang
- Korea Selatan: PCR positif kembali pada lebih dari 100 orang (setelah 2x negatif)

Jumlah pasien anak PDP Covid-19:

18 pasien

- Likupang = 2 pasien
- Bitung = 2 pasien
- Wenang = 1 pasien
- Tateli = 3 pasien
- Sanger = 1 pasien
- Airmadidi = 1 pasien
- Kawangkoan = 1 pasien
- Airmadidi = 2 pasien
- Wuhan = 1 pasien
- Waloan = 1 pasien
- Amurang = 1 pasien
- Pasar bahu = 1 pasien
- Ratahan = 1 pasien

**4 orang meninggal PDP
1 orang meninggal RDT
positif Covid-19**

Transmisi

- Transmisi Perinatal
 - Tidak diketahui apakah dapat terjadi transmisi perinatal (termasuk transmisi via menyusui)
 - Review retrospektif dari ibu hamil dengan Covid-19 menunjukkan bahwa tidak terdapat bukti infeksi intrauterin
 - Namun, transmisi vertikal tidak dapat disingkirkan dan telah dicurigai terjadi pada satu kasus di New York.
 - Telah dilaporkan infeksi pada neonatus yang lahir dari ibu Covid-19 dan antibodi spesifik terhadap virus juga telah dideteksi pada sampel serum neonatus

Transmisi

- Xu et al. melaporkan 8 pasien anak tes positif dari swab rektal, bahkan setelah tes nasofaring negatif, menunjukkan bahwa virus berkumpul di traktus gastrointestinal dan memungkinkan transmisi fekal-oral.

Manifestasi Klinis

Semua kasus anak terkonfirmasi infeksi Novel Coronavirus (SARS-CoV-2)

- Gejala ringan sampai berat
- Pasien sering tanpa demam dan tidak ditemukan kelainan radiologis

Manifestasi Klinis

- Bayi: demam tanpa gejala respiratorik
- Pada neonatus dan bayi: gejala dan tanda predominan berupa gejala gastrointestinal
- Ko-infeksi lebih sering pada anak dibandingkan dewasa

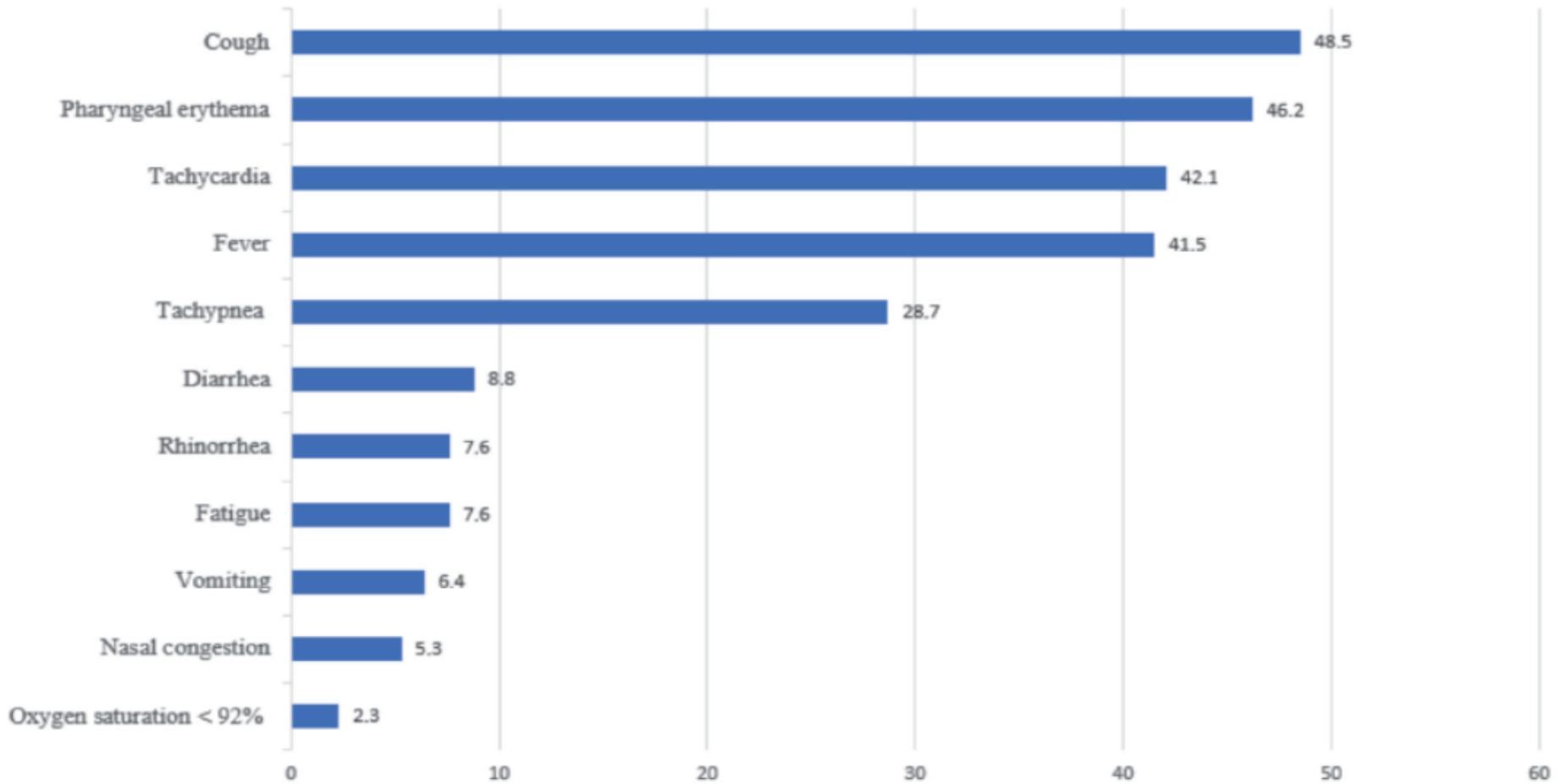
Tanda dan Gejala menyerupai infeksi respiratorik virus umum dan penyakit lainnya, kecurigaan yang tinggi terhadap infeksi Covid-19 diperlukan pada anak

Manifestasi Klinis

TABLE. Signs and symptoms among 291 pediatric (age <18 years) and 10,944 adult (age 18–64 years) patients* with laboratory-confirmed COVID-19 — United States, February 12–April 2, 2020

Sign/Symptom	No. (%) with sign/symptom	
	Pediatric	Adult
Fever, cough, or shortness of breath [†]	213 (73)	10,167 (93)
Fever [§]	163 (56)	7,794 (71)
Cough	158 (54)	8,775 (80)
Shortness of breath	39 (13)	4,674 (43)
Myalgia	66 (23)	6,713 (61)
Runny nose [¶]	21 (7.2)	757 (6.9)
Sore throat	71 (24)	3,795 (35)
Headache	81 (28)	6,335 (58)
Nausea/Vomiting	31 (11)	1,746 (16)
Abdominal pain [¶]	17 (5.8)	1,329 (12)
Diarrhea	37 (13)	3,353 (31)

Manifestasi Klinis



Laboratorium

- Darah
 - Lymphopenia (35-75%)
 - ESR naik (85%)
 - D-dimer naik (36-45%)
 - Hb turun (40-50%)
 - CRP naik (75-93%)
 - Albumin turun (50-98%)



Laboratorium

- Spesifik (konfirmasi)
 - PCR: swab dari discharge nasal atau tenggorokan (jika positif → pasien terinfeksi SARS-Cov2)
- Non-spesifik (deteksi tapi tidak konfirmatif) [CBC]
 - Limfopenia
 - Monositosis
 - Leukopenia
 - Eosinofil sitopenia
 - Hemoglobinemia
 - Limfositopenia [untuk diagnosis dan evaluasi terapi, %limfosit pada kasus sedang tetap lebih dari 20% 10-12 hari setelah onset gejala, namun kurang dari 20% pada kasus berat, %Limfosit pada kasus berat lebih tinggi 5% di hari 17-19 setelah onset penyakit, menurun dibawah 5% pada kasus kematian
 - Eosinofil Sitopenia [Pasien dengan Covid-19 menunjukkan leukopenia pada 2/10 pasien, limfositopenia juga pada 2/10 pasien & 7/10 pasien dengan eosinofil sitopenia]
 - Monositosis pada semua kasus infeksi respiratorik viral



Laboratorium

- Non-spesifik (deteksi tapi tidak konfirmatif)
 - CRP klasik: jika rasio tinggi maka dicurigai ada suatu infeksi (tetapi tidak spesifik untuk Covid-19 & dapat ditemukan pada penyakit lain, sehingga penting untuk dilakukan anamnesa)
 - HsCRP: digunakan jika hasil CRP klasik terlalu rendah untuk memastikannya
 - LED: rasio tinggi dicurigai suatu infeksi (dapat Covid-19 atau penyakit lain) sehingga anamnesis riwayat sangat penting



Radiologi

- Multiple Small Patchy Shadow (100%)
- Multiple ground-glass opacity (100%)
- Infiltrating shadow
- Konsolidasi paru (77,8%)
- Efusi pleura (jarang)
- Bronchial dilatation
- CT paru sensitivitas 66,7%
- CT+ RT-PCR sensitivitas 91,9%

Klasifikasi WHO

- Sakit Ringan:
 - Anak dengan infeksi virus saluran napas atas
 - Gejala non-spesifik: demam, lemah, batuk (dengan atau tanpa produksi sputum), anoreksia, malaise, nyeri otot, nyeri tenggorokan, dispnea, hidung tersumbat, atau sakit kepala, diare, mual, dan muntah
 - Pasien dengan immunosupresi: gejala atipikal

Klasifikasi WHO

- Pneumonia:
 - Anak: pneumonia dengan batuk atau kesulitan bernapas disertai nafas cepat (< 2 bulan: > 60 x/menit, 2-11 bulan: >50 x/menit, 1-5 tahun: >40 x/menit)
- Pneumonia berat:
 - Batuk atau kesulitan bernapas disertai salah satu:
 - Sianosis sentral atau SpO2 <90%
 - Distres pernapasan berat (merintih, *chest indrawing* sangat berat)
 - Tanda pneumonia dengan tanda bahaya umum (tidak mau menyusu atau minum, lemas atau tidak sadar, atau kejang)
 - Tanda pneumonia lain meliputi chest indrawing atau nafas cepat
 - Sementara diagnosis dilakukan secara klinis, pencitraan thorax dapat mengidentifikasi atau menyingkirkan beberapa komplikasi paru.

Klasifikasi WHO

- Pneumonia berat pada dewasa dan remaja:
 - Demam atau curiga infeksi respiratorik disertai satu:
 - Laju pernapasan >30 kali/menit
 - SpO2 <93% di udara ruangan
 - Distres pernapasan berat

COVID-19 PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

WITH POTENTIAL CLINICAL BENEFIT

- Remdesivir
- HCQ dan klorokuin sulfat
- Lopinavir/ritonavir
- Nitazoxanide

AGENTS UNDER INVESTIGATION FOR SARS-CoV-2

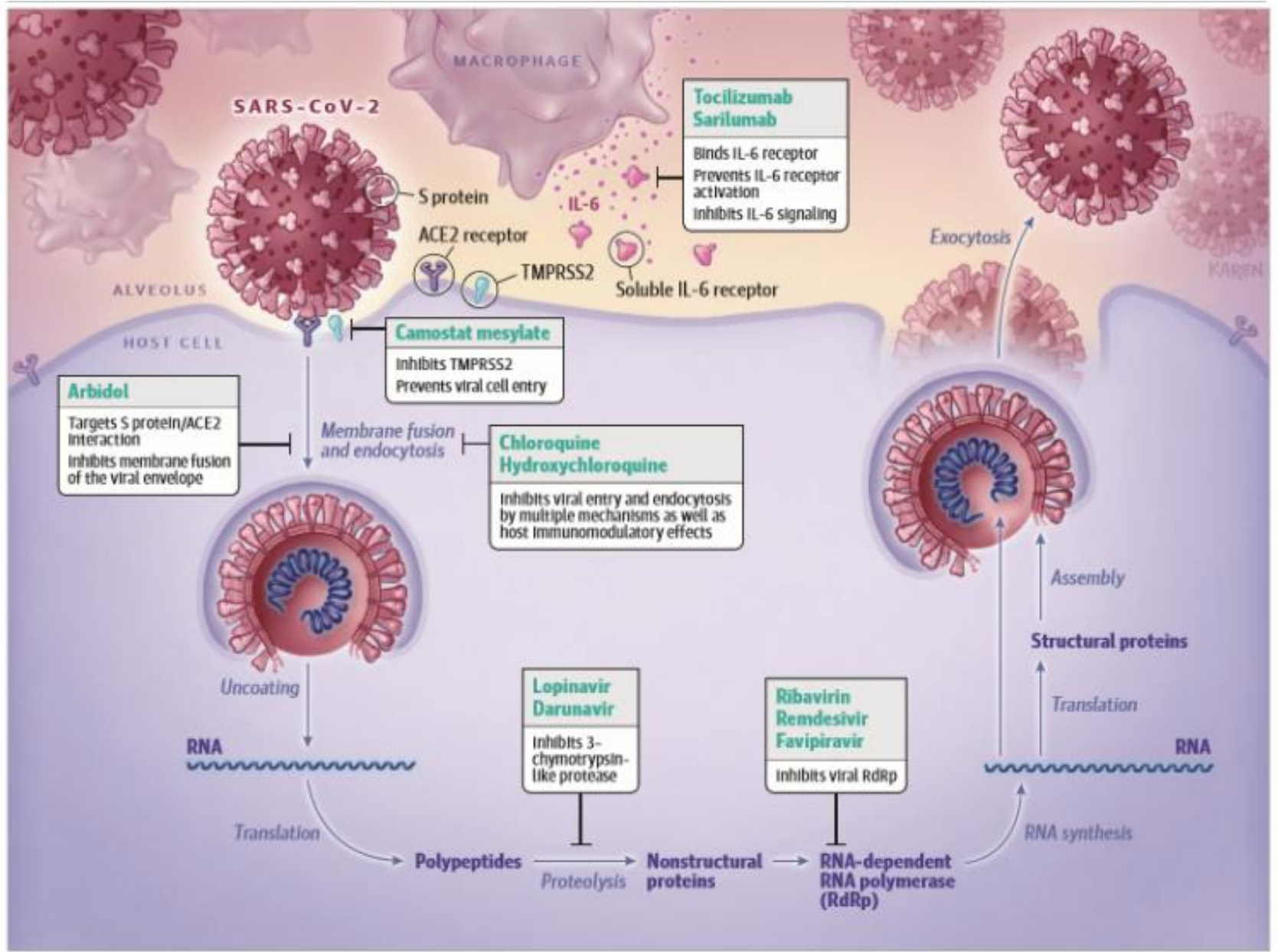
- Umifenovir
- Favipiravir
- Convalescent plasma
- IVIg

PHARMACOLOGICAL TREATMENTS WHERE RISKS OUTWEIGH BENEFITS

- Ribavirin +/- interferon
- Oseltamivir
- Zanamivir

ADJUNCTIVE PHARMACOLOGICAL TREATMENT

- Tocilizumab
- Corticosteroid



- Pemberian **BERSAMA** dengan efavirenz, nevirapin, nelvinafir atau amprenavir berdasarkan berat badan mengikuti panduan berikut

Berat Badan (kg)	Jumlah tablet (100 mg/25 mg) 2 x sehari
15 – 20	2 (200 mg/50 mg)
> 20 – 30	3 (300 mg/75 mg)
> 30 - 45	4* (400 mg/100 mg)
> 45	5 (500 mg/100 mg)

*alternatif 2 tablet 200 mg/50 mg dapat diberikan bila dapat menelan tablet yang lebih besar

Dosis untuk obat uji COVID-19:

- Dewasa: lopinavir/ritonavir tablet 400 mg/100 mg (2 tablet 200 mg/50 mg) 2 x sehari, tidak boleh lebih dari 10 hari.
- **Anak:** berdasarkan dosis dewasa, tidak boleh lebih dari 10 hari.

Berat Badan (kg)	Jumlah tablet (100 mg/25 mg) 2 x sehari
15 – 25	2 (200 mg/50 mg)
> 25 – 30	3 (300 mg/75 mg)
> 35	4* (400 mg/100 mg)

*alternatif 2 tablet 200 mg/50 mg dapat diberikan bila dapat menelan tablet yang lebih besar

- Hasil uji klinik menunjukkan penambahan lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg yang diberikan secara oral 2 x sehari selama 14 hari tidak menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna dibandingkan dengan pengobatan

Lopinavir/ritonavir

- Metabolisme di hati
 - Tidak diberikan pada severe hepatic insufficiency & jaundice
- Caution:
 - congenital QT interval syndrome
 - Hipokalemia
- Adverse reaction:
 - Diare (12%)
 - Muntah (21%)
 - Rash (12%)

<i>Licensed for</i>	<i>Licensed dose</i>	Dosis yang diajukan untuk COVID-19
Influenza dan infeksi virus lainnya. Sejak 2004, Arbidol dipatenkan oleh Masterlek™ sebagai agen antivirus untuk pneumonia atipikal yang diinduksi oleh SARS-CoV. Tidak mendapat persetujuan dari EMA/FDA.	<p><i>For internal use, to be taken on an empty stomach.</i></p> <p><i>Single dose amount:</i></p> <p>a. Anak 2 - 7 tahun: 50 mg</p> <p>b. Anak 7 - 12 tahun: 100 mg</p> <p>c. Anak 12 tahun - dewasa: 200 mg²⁷</p> <p>Terapi influenza:</p> <p>a. Anak 2 - 7 tahun: 50 mg 4 x sehari selama 5 hari</p> <p>b. Anak 7 - 12 tahun: 100 mg 4 x sehari selama 5 hari</p> <p>c. Anak 12 tahun - dewasa: 200 mg 4 x sehari selama 5 hari²⁷</p>	<p>CT ChiCTR200002959: tidak disebutkan</p> <p>CT ChiCTR200002957: Tablet umifenovir 200 mg secara peroral 3 x sehari.</p> <p>CT NCT04252885: terapi biasa ditambahkan regimen umifenovir (100 mg) (peroral, 3 x sehari, 200 mg, diberikan selama 7-14 hari).</p>

Umifenovir

- Metabolisme di hati
- Adverse react: nausea, diare, dizziness, LFT meningkat
- Kompetisi dengan obat dengan plasma protein binding tinggi, sehingga mungkin dosis perlu dinaikkan bila diberi kombinasi terapi

Klorokuin (+Azitromisin)

Klorokuin/ hidroksikloro kuin	Sebagai Obat Uji. Dosis dewasa : Hari ke-1, 400 mg per oral 2 x sehari, diikuti 200 mg 2 x sehari pada hari ke 2 sampai ke 5. Dosis Anak : Hari ke-1, 6,5 mg/kg/dosis	<ul style="list-style-type: none"> - Potensi mekanisme kerja yaitu menghambat tahapan replikasi virus yang membutuhkan pH rendah - Efek samping: perpanjangan interval QT
-------------------------------------	---	---

Obat	Dosis
	per oral 2 x sehari, diikuti 3,25 mg/kg/dosis 2 x sehari pada hari ke-2 sampai ke-5 (sampai dosis maksimal dewasa)

- Usia >6 tahun
- Efek samping paling sering dizziness, nyeri kepala, nafsu makan menurun
- Aritmia, lekopenia
- Hati2 bila kombinasi dengan klindamisin, aminoglikosid (inhibit neuromuskular junction)
- Cardiac block bila +digitalisasi
- Drug interaction dengan INH
- Klorokuin + azitromisin (6 patients)
- Azitromisin: One small (n=20) paediatric study found 20% of admitted children had mycoplasma

Favipiravir

- BPOM:
 - jika diperlukan pengobatan untuk 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.
- Belum terdapat studi keamanan favipiravir pada anak
- Rusia diberikan pada 2 tahun

Oseltamivir

Oseltamivir	2 x sehari 150 mg selama 5 hari	<ul style="list-style-type: none">- <i>Neuraminidase enzyme inhibitor</i> pada influenza- Efikasi belum dibuktikan pada SARS-CoV-2- Lebih baik diberikan pada pasien influenza agar penyakit tidak semakin parah
-------------	---------------------------------	--

- Diberikan untuk infeksi virus influenza,
- Bukan terapi COVID-19

BPOM: terapi COVID-19 anak

- Pemberian obat khususnya obat masih dalam tahap penelitian, penggunaan off label selain haru dengan resep dokter (dalam pengawasan nakes), memberikan risiko lebih besar pada populasi khusus seperti anak-anak
- Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada pengobatan covid-19:

Pengobatan COVID-19 pada anak (BPOM)

- Terapi atau pengobatan COVID-19 untuk anak dilakukan sesuai jenis dan standar dosis obat yang ditetapkan dengan memperhatikan informasi kehati-hatian.
- Misalnya HCQ tidak boleh dipakai oleh anak <6 tahun (tablet 200 mg tidak diperbolehkan pada BB <31 kg)

BPOM RI, Mar 2020



Informed Consent untuk pemberian terapi anak

Publikasi: terapi COVID-19

- Hubei, China
 - 12 patients (48%) received antiviral therapy (Interferon, arbidol, oseltamivir, lopinavir/litonavir).
 - 2 (8%) critical cases: +mechanical ventilation, systematic corticosteroids, and intravenous immunoglobulin. 1 of the 2 critical cases received kidney replacement therapy
 - 13 patients (56%) were treated with empirical antibiotics

- Zhejiang University School of Medicine:
 - nebulized interferon alpha-2b and oral lopinavir/ritonavir
 - + corticosteroids for complications (ARDS, encephalitis, hemophagocytic syndrome or septic shock)
 - IVIg for severe cases.

Pasien anak yang akan diterapi?

- Sudah dikonfirmasi
 - Tes sangat penting
- Konfirmasi kondisi ringan: simtomatik dan vitamin
- Konfirmasi kondisi sedang-berat dengan pneumonia:
 - Lopinavir/ritonavir
 - Interferon alfa (nebulisasi)

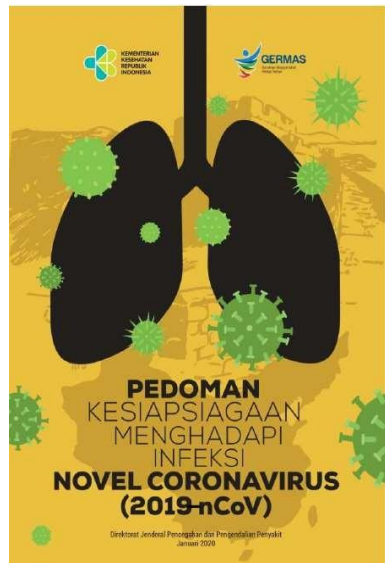
(Kesimpulan) Terapi COVID-19 Anak

- *No definitive evidence on which to base treatment of patients infected with SARS-CoV-2.*
- Pemberian terapi pada anak: pada yang **konfirmasi COVID-19**
- Obat yang tersedia terbatas di Indonesia
- Acuan: BPOM RI (saja?)
- Pemberian pada kasus (ringan?) **sedang – berat dan dengan komorbid**
- Terapi COVID-19 saat ini merupakan “**drug in emergency situation**” dan clinical trial sedang dilakukan di berbagai tempat → *informed consent*

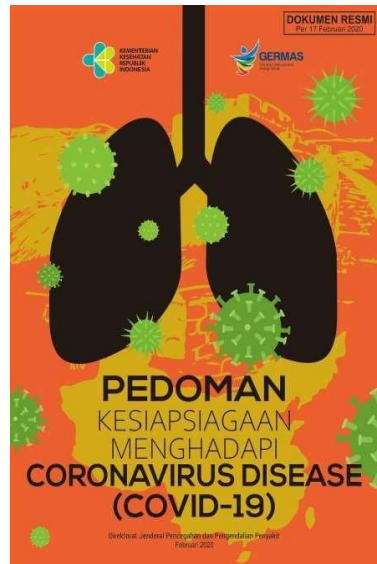
Prognosis

- Secara Umum: Bonam
- Penyembuhan terjadi dalam 1-2 minggu setelah onset dan tidak ditemukan kasus kematian di usia 0-9 tahun.
- Satu kematian dilaporkan di usia 10-19 tahun (tidak ada informasi lanjutan pasien ini)

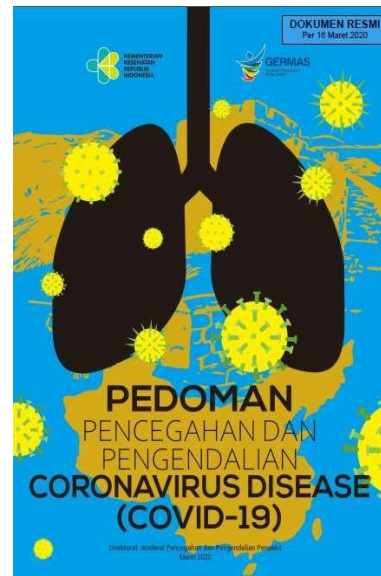
PEDOMAN PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)



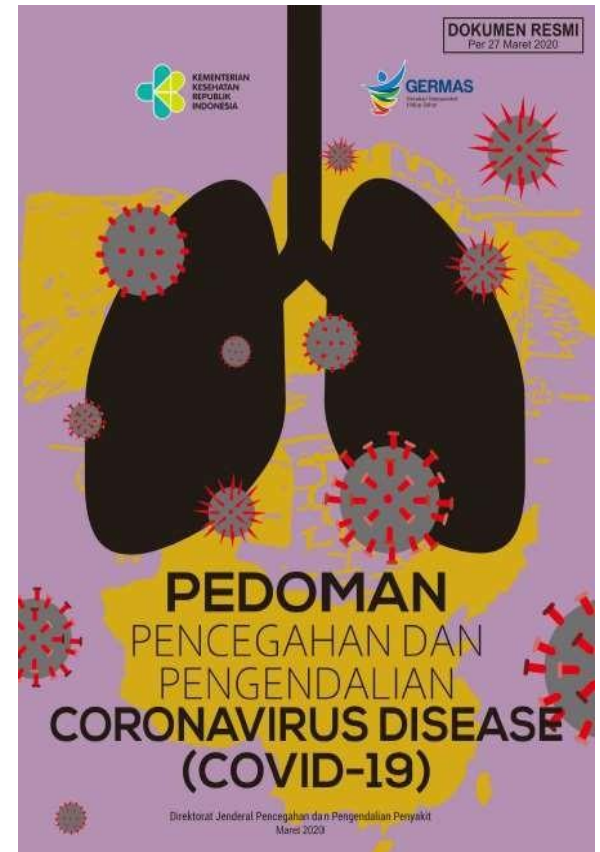
Januari 2020



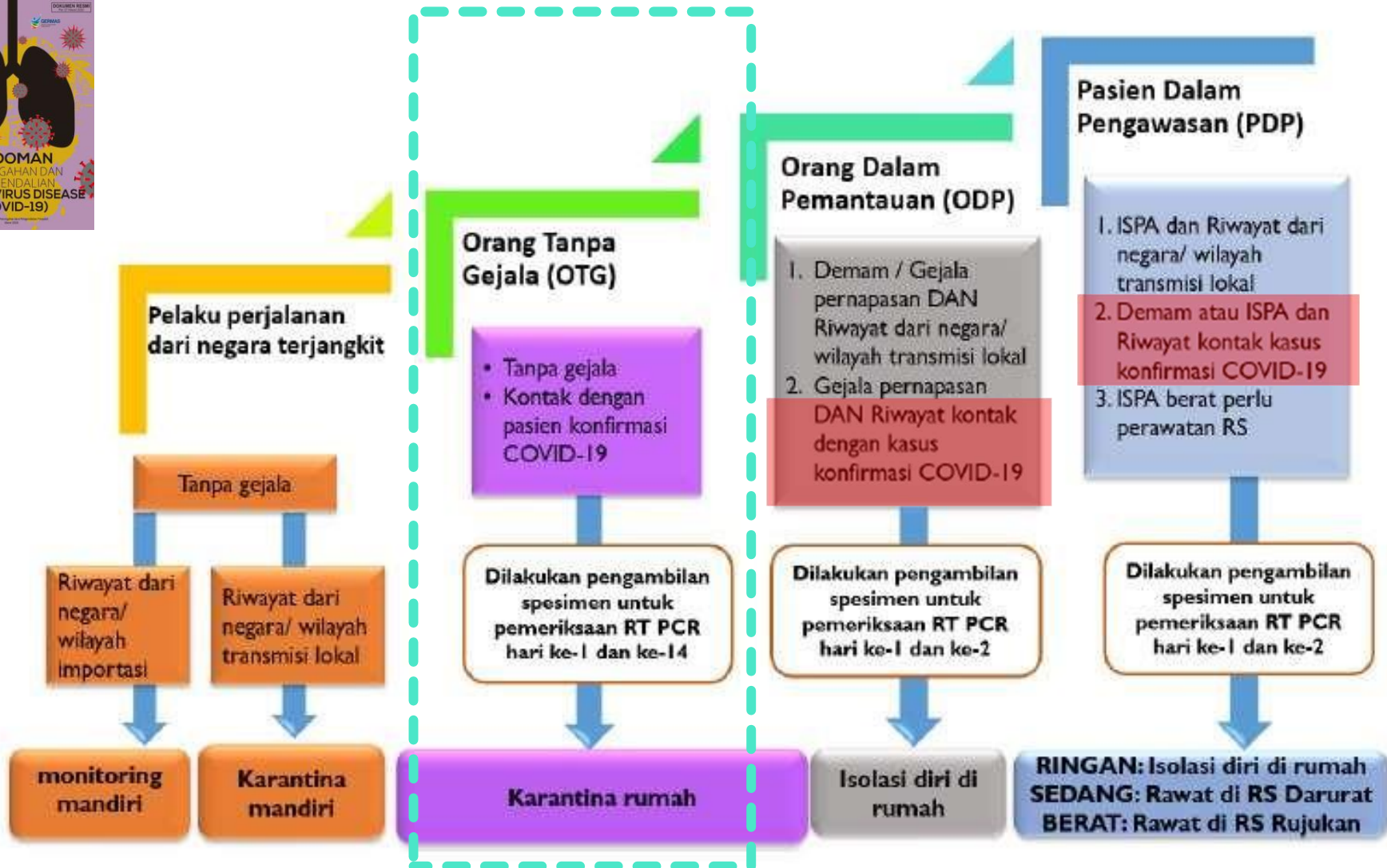
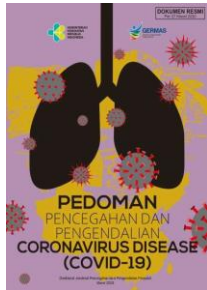
Februari 2020



**Awal Maret
2020**

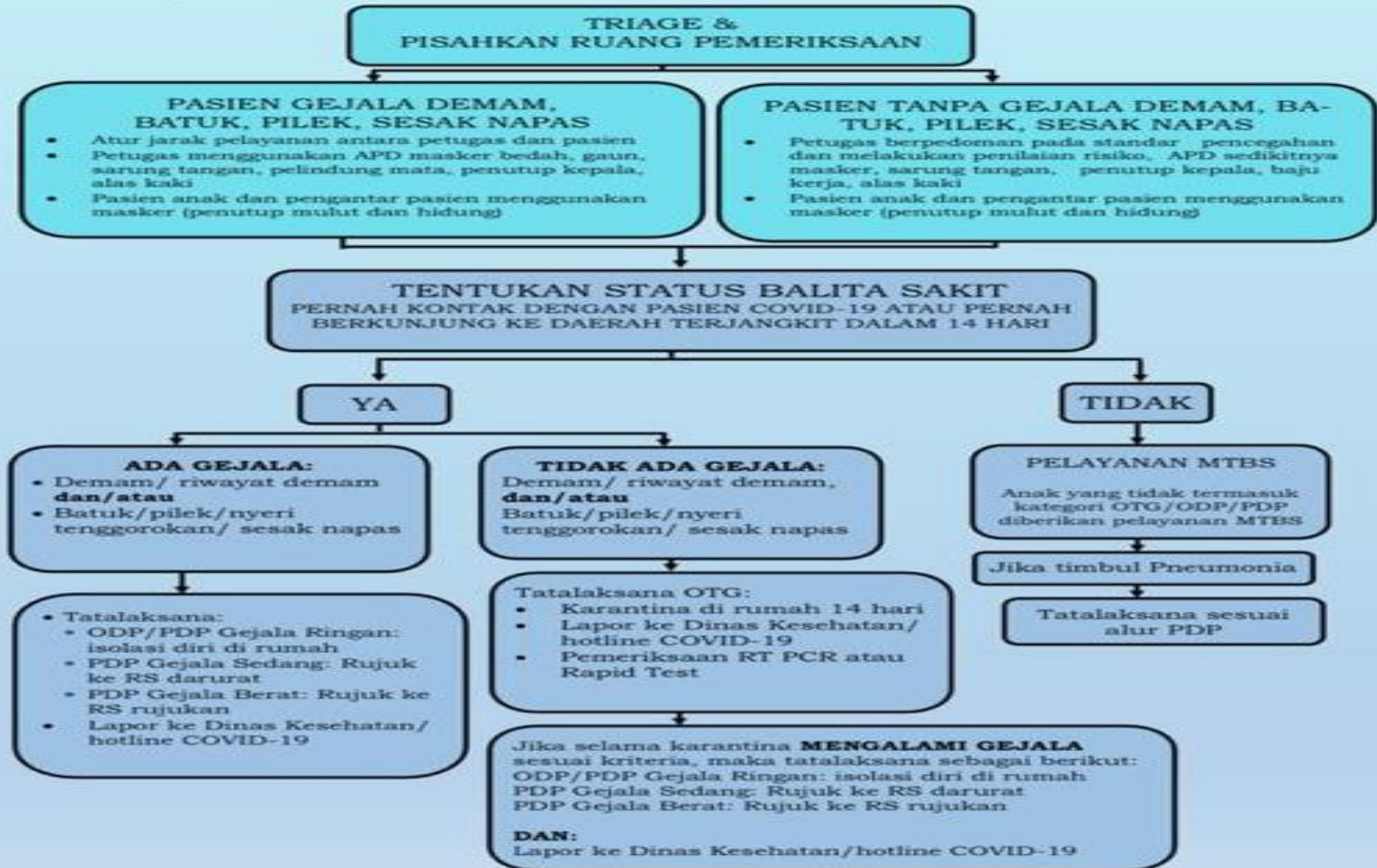


Take Home Message

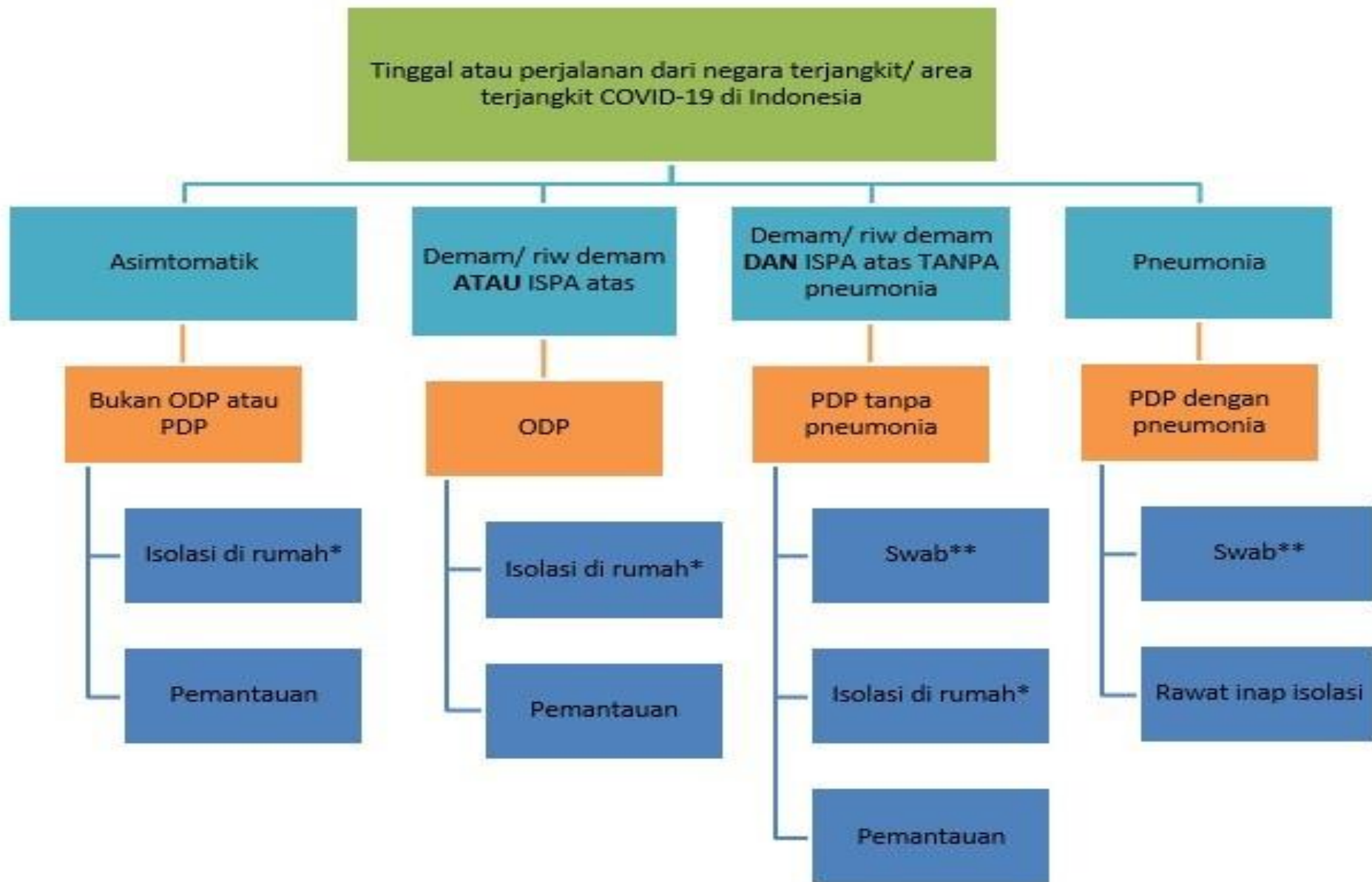


Take Home Message

Bagan Alur Pelayanan Balita Sakit Masa Pandemi COVID-19



Take Home Message



Kapankah Berakhir?

- Hanya Tuhan yang tahu
- Tergantung definisi “berakhir”
- Long-term pain



Terima Kasih

