

Laporan Kasus

Terapi Intravenous Immunoglobulin (IVIG) pada Pasien Covid-19 di Intensive Care Unit (ICU)

Ferianto^{1*}, Suwarman², Sobaryati²

ABSTRACT

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a plasma derivative product that can provide passive immune protection against various pathogens. IVIG was given to COVID-19 patients who are seriously and critically ill. In this case report, a 43-year-old male patient who has been confirmed with COVID-19 is admitted to the COVID-19 ICU. The patient complains of tightness, coughing and weakness. The examination found decreased SpO₂, hypertension and Chest X-ray revealed bilateral bronchopneumonia. On the first day the patient was given antiviral remdesivir 200mg drip IV/3 hours, amlodipine 1x 5mg, codeine 3x10 mg, combivent 3x1, furosemide, and albumin 25% 2 kolf. On days two to five patients were given antiviral remdesivir 100mg drip IV/3 hours, IVIG, namely Gamaras 5 flash, heparin 25,000 units. On the tenth day of treatment in the ICU, the patient's complaints had decreased. On the eleventh day the patient had no complaints and the patient's vital signs concluded that the problem was resolved.

Key Words: COVID-19, ICU, Intravenous immunoglobulin

Pandemi *corona virus disease* 2019 (COVID-19) mengakibatkan terjadinya peningkatan hospitalisasi yang signifikan dengan penyakit pneumonia dan penyakit multiorgan secara tiba-tiba. Virus penyebab COVID-19 ini dinamakan SARS-CoV-2. *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2) dengan cepat menyebar dari asalnya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei Cina ke seluruh dunia. Pertanggal 05 Maret 2020 sekitar 96.000 kasus COVID-19 dan 3300 kematian telah dilaporkan. Jumlah pasien yang didiagnosis dengan Covid-19 diseluruh dunia melampaui angka 1 juta pada april 2020 dengan tingkat kematian di 204 negara adalah 2-5%.^{1,2}

Negara China terdapat 55.924 kasus yang dikonfirmasi oleh laboratorium di China, 1-6% diklasifikasikan sebagai pasien kritis dan 13-8% dengan gejala yang parah. Negara Italia sebanyak 12% pasien dari semua kasus COVID-19 perlu masuk ICU. Di Indonesia angka kejadian COVID-19 sekitar 719.219 kasus pasien terkonfirmasi dengan 15% adalah kasus aktif, 3% pasien meninggal dan 82% adalah pasien sembuh.^{3,4}

Penatalaksanaan COVID-19 meliputi pencegahan, penggunaan immunomodulator, terapi antiviral, dan transfusi plasma. Salah satu penatalaksanaan *corona virus disease* 2019 yaitu *intravenous immunoglobulin* (IVIG). IVIG merupakan produk darah yang dimurnikan dari plasma campuran orang sehat dimana protein merupakan komponen utamanya dan kaya akan antibodi bakteri dan IgG virus. Infus berkelanjutan IVIG dapat meningkatkan kadar IgG dalam serum, secara efektif dapat menetralkan patogen di saluran pernafasan pasien sehingga dapat menyembuhkan

* Corresponding author: feri.131us@gmail.com

¹ Bagian Anestesi dan Perawatan Intensif RSUD Dumai/Fellow Konsultan Intensive Care Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran

² Staf Pengajar Konsultan Intensive Care Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran

penyakit dan memperpendek perjalanan penyakit.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wei Cao *et al*, 3 orang pasien yang didiagnosis COVID-19 tipe parah setelah diberikan IVIG dosis tinggi mengalami perbaikan. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Tzilas *et al*, bahwa pemberian IVIG pada pasien COVID-19 memberikan hasil perbaikan yang cepat dalam hal gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, dan pencitraan. Laporan kasus Lanza *et al*, dimana pasien dengan *persistence of respiratory failure*, setelah diberikan infus IVIG mengalami perbaikan gejala klinis, penurunan marker inflamasi, normalisasi fungsi hati, dan pemulihan fungsi paru. Selain itu uji korelasi yang dilakukan oleh Tabarsi *et al*, diperoleh hubungan yang signifikan antara waktu memulai pengobatan IVIG dengan durasi perawatan di ICU.

Penulisan ini bertujuan untuk melaporkan penggunaan IVIG pada pasien laki-laki berusia 43 tahun yang mengalami *respiratory failure* ec ARDS ec confirm COVID-19. Pasien dirawat selama 11 hari di ICU COVID-19 dan mengalami perbaikan gejala klinis dan pencitraan setelah pemberian IVIG.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki berusia 43 tahun yang sebelumnya telah konfirmasi COVID 19 masuk ke ICU COVID dengan kesadaran komposmentis, keluhan berupa batuk, sesak nafas, dan badan lemas. Sesak nafas terus memberat, tekanan darah mengalami peningkatan, dan SpO₂ 86%. Hasil rontgen thorak ditemukan bronchopneumonia bilateral. Pasien dilakukan pemasangan ventilator Mode CPAP PEEP 5 FiO₂: 100%. Pasien diberikan antivirus remdesivir 200mg drip IV/3jam, Amlodipin 1x5 mg, Codein 3x10 mg, Combivent 3x1, NRM 10 Lpm,, Furosemid 1AMP, Transfuse albumin 25% 2 kolf □ 1 kolf.

Pada hari kedua di ICU keadaan umum pasien berat, kesadaran komposmentis, keluhan sesak nafas memberat, nafsu makan berkurang, badan lemas, batuk. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pasien mengalami demam, hipertensi, gangguan pola nafas, dan gangguan pertukaran gas. Pasien dilakukan pemasangan On ventilator NIV Mode CPAP FIO₂ : 100% PEEP : 8, Gamaras 5 flash, Sedasi midazolam, Heparin 25.000 U/4 jam via nebulizer, antivirus

remdesivir 100mg drip IV/3jam, meningkatkan asupan makan pasien, dan pantau perdarahan.

Pada hari ketiga di ICU, keadaan umum pasien berat, kesadaran komposmentis, pasien mengeluhkan sesak nafas, badan lemas, nafsu makan membaik. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pasien mengalami hipertensi dan gangguan pola nafas. Pasien dilakukan pemasangan on ventilator Gamaras 5 flash, sedasi midazolam, antivirus remdesivir 100mg drip IV/3jam, Heparin 25.000 U, Flow HFNC: 30-60 L/mnt FiO₂ 100%, dan penuh intake gizi pasien.

Pada hari keempat di ICU keadaan umum pasien berat, kesadaran komposmentis, pasien merasakan sesak nafas sudah mulai berkurang. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pasien mengalami gangguan pola nafas. Pasien diberikan HNFC, FIO₂ 100%, Flow 50 L/mnt, Midazolam 20 mg, antivirus remdesivir 100mg drip IV/3jam, Gamaras 5 flash, Nebul heparin.

Pada hari kelima di ICU keadaan umum pasien berat, kesadaran komposmentis, pasien masih merasakan sesak nafas dan batuk. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pasien mengalami gangguan pola nafas. Pasien diberikan On HNFC, FIO₂ 100%, Flow 50 L/mnt, antivirus remdesivir 100mg drip IV/3jam, Gamaras 5 flash.

Pada hari keenam di ICU keadaan umum pasien berat, kesadaran komposmentis, pasien merasakan batuk dan sesak mulai berkurang. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pasien mengalami gangguan pola nafas. Pasien diberikan HNFC, FIO₂ 80%, Flow 54, Midazolam 20 mg, Gamaras 5 flash, Nebul heparin/4jam.

Pada hari ketujuh di ICU keadaan umum pasien sedang, kesadaran komposmentis, sesak nafas dan batuk masih dirasakan oleh pasien. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pasien mengalami gangguan pola nafas. Pasien diberikan NRM Gamaras.

Pada hari kedelapan di ICU keadaan umum pasien sakit sedang, kesadaran komposmentis, sesak nafas dan batuk sudah berkurang. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pola nafas pasien tidak efektif. Pasien diberikan ADL : total care, oksigenasi NRM : 3 lpm, posisi semi fowler.

Pada hari kesembilan di ICU keadaan umum pasien sedang, kesadaran komposmentis, sesak nafas

hilang timbul dan batuk masih dirasakan oleh pasien. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pola nafas pasien tidak efektif. Pemeriksaan rontgen toraks ditemukan perbaikan bronkopneumonia bilateral.

Pada hari kesepuluh di ICU kesadaran komposmentis, sesak nafas hilang timbul dan batuk masih dirasakan oleh pasien. Pemeriksaan tanda vital diperoleh pola nafas pasien tidak efektif.

Pada hari kesebelas di ICU kesadaran komposmentis, dan tidak ada keluhan oleh pasien. Pemeriksaan tanda vital disimpulkan bahwa masalah teratasi.

PEMBAHASAN

Virus COVID-19 termasuk ke dalam subgenus Sarbecovirus dengan genus Betacoronavirus dari subfamili Ortho- coronavirusinae yang termasuk ke dalam famili Coronaviridae. Pada awal infeksi SARS-CoV-2 menargetkan sel seperti sel epitel hidung, bronkus, dan pneumosit. Kemudian protein S virus berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE 2). Protease yang berada di dalam sel host yaitu *type 2 transmembrane serine protease* (TMPRSS2) yang mendorong masuknya virus dengan membelah ACE2 dan mengaktifkan protein SARS-CoV-2 sehingga memediasi masuknya virus corona ke dalam sel host. ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan di dalam sel host terutama sel epitel alveolar tipe II.¹

Selain sel epitel, SARS-CoV-2 menginfeksi sel endotel kapiler paru yang menonjolkan respon inflamasi dan memicu masuknya monosit dan neutrofil. Edema paru yang mengisi ruang alveolar yang diikuti dengan pembentukan membran hialin sesuai dengan fase awal *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Angioedema paru yang bergantung pada bradikinin yang berkontribusi dalam menimbulkan penyakit. Secara kolektif, terganggunya sawar endothel, disfungsi transmisi oksigen pada kapiler alveolus, gangguan kapasitas difusi oksigen adalah ciri khas COVID-19.¹

Pada COVID-19 yang parah, terjadi aktivasi koagulasi dan faktor pembekuan. Sebuah laporan dari Wuhan, China menunjukkan bahwa 71% dari 183 pasien yang meninggal karena COVID-19 mengalami koagulasi intravaskular diffus. Peradangan jaringan paru dan sel endotel paru dapat menyebabkan

terbentuknya mikrotrombi dan berkontribusi pada tingginya komplikasi trombosis seperti *deep venous thrombosis*, *pulmonary embolism*, dan *thrombotic arterial complications* (seperti iskemia tungkai, stroke iskemik, infark miokard) pada pasien dengan sakit yang parah.¹

Pengobatan COVID-19 mirip dengan MERS-CoV dan SARS-CoV, dimana masih belum ada antivirus yang spesifik untuk COVID-19. Oleh karena itu direkomendasikan isolasi dan perawatan suportif termasuk terapi oksigen, manajemen cairan, dan penggunaan antibiotik untuk infeksi sekunder. Beberapa pasien COVID-19 dapat mengalami ARDS dan syok septik, yang akhirnya diikuti oleh kegagalan banyak organ. Oleh karena itu, upaya penanganan awal COVID-19 yaitu dengan mengenali secara dini suspek COVID-19, isolasi pasien, dan tindakan pengendalian infeksi.²

Pada pasien hipoksia, pemberian oksigen melalui *nasal prongs*, *face mask*, *high flow nasal cannula*, atau *non-invasive ventilation* diindikasikan. Pemberian antibiotik dan antijamur diperlukan jika dicurigai atau terbukti adanya koinfeksi. Peran kortikosteroid belum terbukti, untuk sementara konsensus internasional dan WHO menganjurkan untuk tidak menggunakannya, sementara itu guideline Cina merekomendasikan terapi jangka pendek dengan kortikosteroid dosis rendah hingga sedang pada ARDS COVID-19. Obat antivirus seperti ribavirin, lopinavir, ritonavir telah digunakan berdasarkan pengalaman dalam mengobati SARS dan MERS. Penelitian sebelumnya pasien dengan SARS yang diobati dengan lopinavir-ritonavir dengan ribavirin memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian pemberian ribavirin saja.²

Salah satu penatalaksanaan *corona virus disease* 2019 (COVID-19) yaitu menggunakan *intravenous immunoglobulin* (IVIG). IVIG merupakan produk darah yang dimurnikan dari plasma campuran orang sehat dimana protein merupakan komponen utamanya dan kaya akan antibodi bakteri dan IgG virus. Infus berkelanjutan IVIG dapat meningkatkan kadar IgG dalam serum, secara efektif dapat menetralkan patogen di saluran pernafasan pasien sehingga dapat menyembuhkan penyakit dan memperpendek perjalanan penyakit. IVIG dapat meningkatkan pertahanan tubuh, memblokir reseptor

pada sel target, dan mencegah kerusakan sel target lebih lanjut yang disebabkan oleh patogen. Selain itu, penggunaan IVIG juga dapat mempengaruhi proses diferensiasi dan pematangan limfosit, menghambat respon imun sel darah putih, menghambat produksi faktor inflamasi sehingga mengurangi terjadinya inflamasi pada pasien.⁴

IVIG merupakan terapi yang sangat efektif untuk pencegahan infeksi yang mengancam nyawa pada pasien dengan defisiensi imun primer dan sekunder. IVIG telah digunakan untuk mengobati infeksi kronis, seperti infeksi parvovirus dengan komplikasi anemia. Saat ini pengalaman penggunaan IVIG dalam pengobatan infeksi SARS-CoV-2 sangat terbatas. Adapun alasan penggunaan IVIG pada infeksi SARS-CoV-2 dengan memodulasi inflamasi. Beberapa mekanisme IVIG dalam mengurangi respon inflamasi pada infeksi SARS-CoV-2 yang parah, termasuk adanya antibodi autoreaktif yang mengikat sitokin.⁵

Studi metaanalisis sebelumnya yang menggunakan IVIG pada infeksi SARS menyimpulkan bahwa penggunaan infus IVIG dalam meningkatkan prognosis pasien masih belum jelas. Laporan literatur tentang penggunaan IVIG pada infeksi MERS tetapi tidak ada bukti bahwa IVIG memiliki aktivitas anti-MERS secara spesifik. Studi tentang infeksi virus influenza seperti H1N1 menunjukkan bahwa IVIG dapat mencegah pandemi infeksi influenza yang parah. Percobaan multisenter acak secara *double-blind* yang menggunakan hiperimmune globulin dalam pengobatan pasien yang terinfeksi H1N1 2009 yang parah menemukan bahwa penggunaan h-IVIG dalam 5 hari setelah onset berperan dalam penurunan virus, dan mengurangi kematian. Oleh karena itu, penting untuk memeriksa kapan harus menggunakan IVIG untuk membantu pengobatan COVID-19.⁴

Laporan kasus yang dilaporkan oleh Lanza *et al*, pasien wanita berusia 42 tahun dengan *persistence of respiratory failure*. Infeksi SARS-CoV-2 dikonfirmasi dengan tes swab menggunakan *real time polymerase chain reaction assay*. Pasien dirawat dengan infus IVIG sebanyak 450 ml (5ml/kg) dengan 36 ml/jam x 3 hari dengan premedikasi antihistamin dan rehidrasi. Pasien dipulangkan setelah 15 hari dari CT scan terakhir dengan dua kali tes swab negatif dan pengurangan marker inflamasi,

normalisasi fungsi hati dan pemulihan fungsi paru.⁶

Laporan kasus yang dilaporkan oleh Tzilas *et al*, pemberian IVIG dapat menghasilkan perbaikan yang cepat dalam gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, dan pencitraan. Pemberian IVIG awal (dalam 3 hari masuk) lebih efektif daripada pemberian IVIG yang >7 hari sejak masuk. Hal di atas menunjukkan bahwa manfaat terbesar IVIG dalam pengaturan COVID-19 dicapai dengan pemberian dini. Namun, ini seharusnya tidak menghalangi penggunaan IVIG pada pasien dengan perjalanan yang lebih lama.⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wei Cao *et al*, dimana penelitian yang dilakukan pada 3 pasien. Pasien didiagnosis COVID-19 tipe parah dengan gejala demam intermiten, batuk, dan sesak napas. Kemudian diberikan IVIG dosis tinggi, dengan dosis 25 gram/hari selama 5 hari. Selama beberapa hari berikutnya gejala klinis berangsur membaik serta terjadi peningkatan saturasi oksigen. Dua tes swab orofaringeal menunjukkan hasil negatif COVID-19 dan pasien dipulangkan.⁸

Penelitian Tabarsi *et al* yang merupakan *randomized controlled trial*, sebanyak 84 pasien sakit parah berusia 18-65 tahun dengan COVID-19 yang dikonfirmasi dengan RT-PCR/CT scan toraks dengan infiltrat paru bilateral. Sampel dibagi menjadi kelompok IVIG dan kelompok kontrol. Pasien dalam kelompok IVIG menerima Intratect (Biotest), 400 mg/kg setiap hari untuk tiga dosis, pasien dalam kelompok kontrol tidak mendapatkan IVIG. Semua pasien dalam kelompok IVIG mendapatkan premedikasi sebelumnya yaitu 500 mg acetaminophen, 100 mg hidrokortison, dan 25 mg diphenhydramine 30 menit sebelum injeksi. Pasien dalam kedua kelompok menerima bantuan oksigen dan cairan, lopinavir/ritonavir (200/50 mg, laboratorium Hetero), dua tablet dua kali sehari, dan hydroxychloroquine (Tehran-Daru) 200 mg dua kali sehari. Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara waktu memulai IVIG dengan lamanya perawatan di ICU, dimana semakin cepat IVIG dimulai semakin pendek lama perawatan di rumah sakit dan ICU.⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Herth *et al*, menyatakan bahwa penggunaan IVIG untuk pengobatan COVID-19 pada 12 pasien (9 pasien laki-laki) dengan usia rata-rata 50 tahun (usia 23-74 tahun) dan mengalami COVID-19 yang parah.

Penelitian ini merupakan studi retrospektif meliputi pasien dari tiga rumah sakit yaitu dua dari Amerika Serikat dan satu dari Jerman. Pasien yang menerima IVIG berada pada tahap penyakit yang berbeda. Khususnya dalam 3 hari setelah timbulnya gejala, setelah memulai ventilasi mekanis, dan setelah penggunaan ventilasi yang lama dan dirawat di ICU. Namun harus ditekankan bahwa mayoritas pasien (8/12 atau 75%) diventilasi mekanis dan hampir setengah dari mereka (5/12 atau 41,7%) menerima oksigenasi membran ekstrakorporeal. Dosis IVIG total berkisar antara 0,5-2,0 g/kg (median 1,25 g/kg). Diberikan 1-4 dosis perhari dengan regimen yang paling umum diterima yaitu 0,5g/kg setiap hari selama 3 hari. Pemberian IVIG dapat ditoleransi dengan baik.⁷

KESIMPULAN

Penatalaksanaan COVID-19 salah satunya menggunakan IVIG. IVIG dapat diberikan pada pasien COVID-19 gejala berat. IVIG melalui efek immunomodulatornya berperan dalam menekan hiperaktifnya respon imun pada pasien. IVIG dapat meningkatkan kadar IgG dalam serum, secara efektif dapat menetralkan patogen di saluran pernafasan pasien sehingga dapat menyembuhkan penyakit dan memperpendek perjalanan penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wiersinga WD, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (covid-19): a review. *J Am Med Assoc* 2020; 324(8):782–793.
2. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr* 2020; 87(4): 281–286.
3. Satgas penanganan COVID-1. Peta sebaran COVID-19. 2020. Tersedia pada: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
4. Xie Y, Cao S, Wang R. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81(2):318–356.
5. Nguyen AAA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: proceed with caution. *Clin Immunol* 2020;216:1-4.
6. Lanza M *et al*. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. *IDCases* 2020; 21:e00794.
7. Tzilas V, Manali E, Papiris S, Bouros D. Intravenous immunoglobulin for the treatment of COVID-19: a promising tool. *Respiration* 2020; 99:1087–1089.
8. Cao W *et al*. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(3):1–6.
9. Tabarsi *Petal*. Evaluating the effects of intravenous immunoglobulin (IVIG) on the management of severe COVID-19 cases: a randomized controlled trial. *Int Immunopharmacol* 2020;9:107205.