

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respirology



Pengaruh Latihan *Pursed Lips Breathing* dan Pernapasan Diafragma terhadap Spirometri dan Skala *Modified Medical Research Council* pada Penyakit Paru Obstruktif Stabil

Protein C-Reaktif Sensitivitas Tinggi sebagai Penanda Inflamasi Sistemik Penyakit Jantung Koroner pada Subjek Pria dengan Apnea Tidur Obstruktif

Klasifikasi Arteri Koroner di CT Scan Toraks sebagai Prediktor Penyakit Jantung Koroner pada Pasien Kanker Paru

Proporsi Rinitis Alergi pada Asma dan Hubungannya dengan Derajat Kontrol Asma

Pengaruh Pajanan Debu Alumunium terhadap Gangguan Fungsi Paru

Pengaruh Senam Asma terhadap Nitrit Oksida Darah, Mood, Energy Expenditure dan Kualitas Seks

Hubungan Lama Pajanan Polusi Udara dengan Kejadian Emfisema berdasarkan Pemeriksaan CT Scan Toraks pada Sopir Angkutan Kota

Efektivitas *Rope Jumping* dan Latihan Tabata terhadap Fungsi Paru dan Indeks Kebugaran Tubuh

Tingkat Akurasi Pemeriksaan Ultrasonografi Paru pada Diagnosa Pneumonia: *Evidence-Based Case Report*

Keberhasilan Tata Laksana Pasien COVID-19 dengan ARDS Berat Menggunakan Terapi Standar

JURNAL

RESPIROLOGI

INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respirology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus
Agus Dwi Susanto

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Fanny Fachrucha

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Feni Fitriani
Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginanjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Nindy Audia Nadira
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi Peringkat 2
Sesuai Keputusan Menteri Riset dan Teknologi/Kepala Badan
Riset dan Inovasi Nasional Republik Indonesia
Nomor: 200/M/KPT/2020 Tanggal 23 Desember 2020

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respirology

VOLUME 41, NOMOR 2, April 2021

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

Pengaruh Latihan <i>Pursed Lips Breathing</i> dan Pernapasan Diafragma terhadap Spirometri dan Skala <i>Modified Medical Research Council</i> pada Penyakit Paru Obstruktif Stabil <i>Ida Muna Junita, Mulyadi, Teuku Zulfikar, Nurrahmah Yusuf</i>	80
Protein C-Reaktif Sensitivitas Tinggi sebagai Penanda Inflamasi Sistemik Penyakit Jantung Koroner pada Subjek Pria dengan Apnea Tidur Obstruktif <i>Allen Widysanto, Audrey Suryani Soetjipto, Michelle Widysanto</i>	87
Klasifikasi Arteri Koroner di CT Scan Toraks sebagai Prediktor Penyakit Jantung Koroner pada Pasien Kanker Paru <i>Luths Maharina, Yusup Subagio Sutanto, Widiastuti, Sulistyani Kusumaningrum, Adam Prabata, Hari Wujoso</i>	94
Proporsi Rinitis Alergi pada Asma dan Hubungannya dengan Derajat Kontrol Asma <i>Fersia Iranita Liza, Wiwien Heru Wiyono, Deasi Anggraini, Erlang Samoedro, Triya Damayanti</i>	102
Pengaruh Pajanan Debu Alumunium terhadap Gangguan Fungsi Paru <i>Rinto Mangitua Hutapea, Novrikasari, Mona Lestari, Anita Camelia, Desheila Andarini, Rizka Faliria Nandini</i>	108
Pengaruh Senam Asma terhadap Nitrit Oksida Darah, Mood, Energy Expenditure dan Kualitas Seks <i>Ita Juliastuti, Suradi, Debree Septiawan</i>	118
Hubungan Lama Pajanan Polusi Udara dengan Kejadian Emfisema berdasarkan Pemeriksaan CT Scan Toraks pada Sopir Angkutan Kota <i>Yopi Simargi, Jessica Seprianto, Bryany Titi Santi</i>	129
Efektivitas <i>Rope Jumping</i> dan Latihan Tabata terhadap Fungsi Paru dan Indeks Kebugaran Tubuh <i>Stella Tinia Hasianna, Oeij Anindita Adhika, Kartika Dewi, Adra Taufiqah, Ajeng Mira Ayuningssih</i>	134
Tinjauan Pustaka	
Tingkat Akurasi Pemeriksaan Ultrasonografi Paru pada Diagnosa Pneumonia: <i>Evidence-Based Case Report</i> <i>Adityo Wibowo, Airin Aldiani, Faiza Hatim, Galoeh Adyasiwi, Hendra Wahyuni MS, Khairunnisa Imaduddin, Malsephira Hasmeryasyih, Mega Juliana, Nesia Priandari, Nina Ratu Nur Kharima, Rudy Satriawan, Agus Dwi Susanto</i>	140
Keberhasilan Tata Laksana Pasien COVID-19 dengan ARDS Berat Menggunakan Terapi Standar <i>Dian Indriani Hidayat, Sofyan Budi Raharjo</i>	146

KEBERHASILAN TATA LAKSANA PASIEN COVID-19 DENGAN ARDS BERAT MENGGUNAKAN TERAPI STANDAR

Dian Indriani Hidayat¹ Sofyan Budi Raharjo²

¹ RS ST. Elisabeth, Semarang

² RS ST. Elisabeth, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

Manifestasi klinis dari COVID-19 sangat beragam. Pasien usia muda umumnya hanya mengalami infeksi ringan, sedangkan pada usia tua dengan berbagai komorbid angka kematiannya meningkat. Virus SARS-CoV-2 masih tergolong baru sehingga berbagai tata laksana COVID-19 diupayakan dengan efek pengobatan yang beragam. Saat ini sudah terdapat banyak regimen antivirus dan obat lain yang menjadi pilihan terapi COVID-19, namun belum ada terapi spesifik yang disetujui oleh U.S. Food and Drug Administration (FDA). Laporan kasus ini menggambarkan kejadian ARDS berat-kritis pada pasien usia muda tanpa komorbid, serta perbandingan keberhasilan tata laksana pasien COVID-19 dengan manifestasi kritis ARDS berat menggunakan terapi standar. Studi kasus ini membandingkan kesamaan dan perbedaan klinis serta terapi pada dua pasien yang telah berhasil sembuh dari COVID-19 menggunakan terapi standar. Kedua pasien tersebut berusia muda, laki-laki, dan tanpa faktor komorbid. Terapi yang diberikan yakni antivirus, antikoagulan, antibiotik, ventilator, steroid dan terapi simptomatis sesuai perkembangan kondisi klinis. Deteksi dini kasus, penggunaan ventilator dengan strategi PEEP tinggi, balance cairan negatif, penanganan simptomatis dan pencegahan sepsis menjadi hal yang mendukung keberhasilan terapi.

Kata kunci: COVID-19, ARDS, terapi standar

THE SUCCESSFUL MANAGEMENT OF COVID-19 PATIENT WITH SEVERE ARDS USING STANDARD THERAPY

Abstract

The clinical manifestations of COVID-19 are very diverse. Young patients generally develops mild infection, whereas in older age with various comorbidities, the mortality rate increases. Since SARS-CoV-2 virus is still relatively new, a variety of treatments to manage COVID-19 patients are sought with various treatment effects. Currently there are many antiviral regimens and other drugs as treatment options for COVID-19, but there has been no specific therapy approved by U.S. Food and Drug Administration (FDA). This case report described the incidence of severe-critical ARDS in young patients without comorbrids, as well as the comparison of successful management of COVID-19 patients with critical manifestations of severe ARDS using standard therapy. This case study compared the clinical and therapeutic similarities and differences in two patients who have successfully recovered from COVID-19 using standard therapy. Both patients were young male with no comorbrids. The therapies administered were antivirus, anticoagulant, antibiotic, ventilator, steroid and symptomatic therapy corresponding to clinical condition development. Early case detections, ventilator use with high PEEP strategy, negative liquid balance, symptomatic management and sepsis prevention were factors that support the success of therapy.

Keywords: COVID-19, ARDS, standard therapy

Korespondensi: Dian Indriani Hidayat
Email: d14n_1988@hotmail.com

PENDAHULUAN

Kasus pneumonia COVID-19 dilaporkan pertama kali pada bulan Desember 2019 di Tiongkok. Pada tanggal 11 Februari 2020, *World Health Organization* (WHO) memberi nama virus penyebab COVID-19 ini *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2). Manifestasi klinis dari COVID-19 sangat beragam, sebagian besar adalah *self-limiting airway disorder* sebesar 81%. Sekitar 5% dari pasien berusia lanjut dengan daya tahan tubuh yang rendah serta memiliki komorbid dapat mengalami pneumonia, kegagalan fungsi organ, bahkan kematian.^{1,2}

Infeksi SARS-CoV-2 memiliki gejala klinis bervariasi mulai dari asimtotik hingga fatal. Sekitar 14% pasien dengan gejala berat terdapat manifestasi tambahan seperti desaturasi oksigen dan laju napas yang cepat, sedangkan 5% pasien berada dalam kondisi kritis dengan gagal napas, syok septik, dan/atau gagal multiorgan. Gagal napas hipoksemia merupakan penyebab utama pasien membutuhkan perawatan intensif. Terdapat rangkaian syok distributif, gagal ginjal akut, hingga kematian walaupun pasien mendapatkan segala bentuk perawatan suportif. Timbulnya komplikasi gagal ginjal akut, kondisi usia tua, serta keberadaan komorbid menunjukkan prognosis yang rendah. Lebih dari 80% penyebab utama kematian yang dilaporkan adalah gagal napas saja atau komplikasi gagal napas dengan gagal jantung.³

Virus SARS-CoV-2 masih tergolong baru sehingga berbagai tata laksana pasien COVID-19 diuji coba pada pasien dengan efek pengobatan yang mungkin berbeda-beda. Saat ini sudah banyak regimen antivirus yang menjadi pilihan terapi COVID-19, namun belum ada terapi spesifik yang disetujui oleh *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).⁴ Selain itu juga terdapat berbagai rekomendasi lain untuk terapi COVID-19 seperti terapi plasma konvalesens, antagonis reseptor IL-6, imunoglobulin intravena, dan lain-lain yang dianggap penting diberikan kepada pasien untuk mendapatkan luaran klinis yang baik. Meski sepertinya tidak ada bukti kuat tentang strategi pengobatan khusus untuk infeksi COVID-19, terapi peningkatan kekebalan

(seperti antisera atau IFN- α pegilasi, dll.) mungkin sangat berperan penting pada fase awal. Strategi imunosupresif dan antivirus mungkin dapat diterapkan pada tahap peradangan.⁵

Pedoman NIH COVID-19 memberikan rekomendasi baru untuk penggunaan klorokuin, hidroksiklorokuin, kortikosteroid, penghambat IL-6, dan ivermectin.⁴ Oseltamivir tidak termasuk dalam rekomendasi pedoman tersebut walaupun berdasarkan pedoman COVID nasional, oseltamivir masih menjadi pilihan terapi. Ketersediaan obat ini di Indonesia juga masih lebih terjangkau dibandingkan obat-obat baru seperti remdesivir, lopinavir/ritonavir, atau favipiravir. Laporan kasus ini bertujuan menggambarkan keberhasilan tata laksana 2 kasus pasien COVID-19 dengan manifestasi kritis ARDS menggunakan terapi standar sampai dinyatakan sembuh.

ILUSTRASI KASUS

Kasus 1

Pasien laki-laki berusia 45 tahun datang ke IGD dengan keluhan demam selama 7 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien merasakan nyeri kepala, nyeri pinggang, buang air kecil keruh, kadang mengalami keringat dingin serta nafsu makan berkurang. Keluhan batuk pilek dan sesak napas disangkal. Riwayat sakit lain dan merokok tidak ada. Pasien memiliki riwayat satu mobil bersama orang sakit 3 hari sebelum keluhan muncul.

Berdasarkan pemeriksaan fisis pasien sadar penuh, tekanan darah 110/70 mmHg, suhu tubuh 37,1°C, SpO₂ 98%, aktif terbatas, akral hangat, dan nadi adekuat. Pemeriksaan lain dalam batas normal. Hasil laboratorium awal menunjukkan leukositosis, neutrofilia, dan limfositopenia. Dari hasil pemeriksaan urin didapatkan hematuria dan proteinuria, sehingga dicurigai infeksi saluran kemih. Saat di IGD tidak dilakukan foto toraks pada pasien karena belum muncul kecurigaan ke arah COVID-19.

Pasien tersebut kemudian dirawat inap dan memperoleh obat berupa siprofloksasin (2x500 mg), erdostein, parasetamol, dan multivitamin. Hasil foto toraks pada hari kedua menunjukkan bercak berawan (infiltrat) pada kedua sisi parakardial,

sehingga selanjutnya pasien didiagnosis sebagai pneumonia dan ditangani di ruang isolasi. Selama perawatan tersebut pasien demam hilang timbul dan batuk-batuk. Pasien diberikan oksigen nasal kanul 3L/menit dan diambil sampel *swab* tenggorokan pada hari ke-4 dan ke-5 perawatan di rumah sakit.

Semenjak hari ke-4 perawatan, pasien mengalami desaturasi oksigen (SpO_2 91% dengan oksigen 3L/menit). Pasien juga mengeluhkan terus batuk-batuk. Hari ke-6 SpO_2 turun menjadi 90% dengan *non-rebreathing mask* (NRM) 8L/menit, sehingga dukungan oksigen terus dinaikkan menjadi 15L/menit lalu dievaluasi pemeriksaan analisis gas darah (AGD). Hasil AGD menunjukkan PO_2 70,5 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 88,2 (<100) yang menunjukkan ARDS berat, serta AaDO_2 415,8 mmHg.

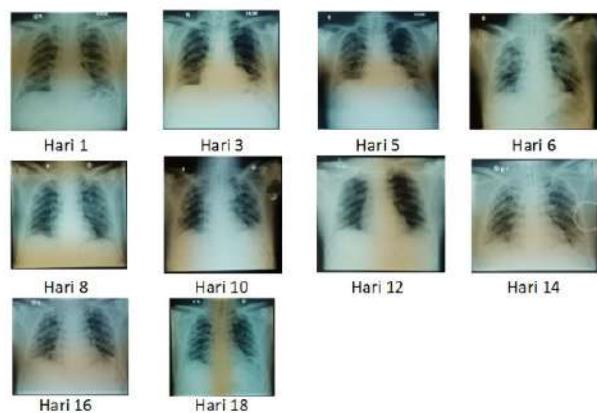
Pada hari ke-7 perawatan pasien masih demam, sesak napas bertambah, pasien cenderung gelisah dan mengalami gagal napas (SpO_2 92% dengan oksigen NRM 15L/menit, PO_2 77,3 mmHg, PO_2/FiO_2 78, AaDO_2 534,3 mmHg). Foto toraks ulang juga menunjukkan penambahan infiltrat paru sehingga ditambahkan terapi hidroksiklorokuin 2x400 mg, vitamin C 1 gram/6 jam, dan kemudian diputuskan untuk dilakukan intubasi (pemasangan ventilasi mekanis) pada pasien. Pasca-intubasi dilakukan evaluasi AGD dan ditemukan bahwa pH darah pasien dari sebelumnya masih dalam rentang normal justru turun menjadi 6,812, sehingga segera diberikan penanganan untuk asidosis letal menggunakan natrium bikarbonat dan natrium laktat hipertonik. Hasil D Dimer pasien mengalami kenaikan menjadi 2,36 (4,7 kali normal), namun kadar prokalsitonin normal (0,26 mg/mL) dan kultur darah tidak memperoleh pertumbuhan kuman. Dilakukan terapi secara intensif dengan heparinisasi (dosis heparin 500 $\mu\text{L}/\text{jam}$), koreksi albumin dan elektrolit, pemberian antibiotik Azitromisin 1x1 g dan Meropenem 3x1 g, serta pemberian norepinefrin 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg BB}/\text{menit}$ untuk penanganan hipotensi pada pasien.

Pada hari ke-9 baru diketahui hasil RT PCR pasien positif, sehingga dilakukan penambahan terapi oseltamivir 2x75 mg. Hasil evaluasi foto toraks menunjukkan penambahan infiltrat. Pemeriksaan Hs

CRP memperoleh hasil yang sangat tinggi (223,635 mg/L) serta didapati tren kenaikan ureum dan kreatinin. Kortikosteroid ditambahkan pada hari ke-11 perawatan.

Pada observasi selanjutnya pasien cenderung mengalami perbaikan klinis, dan pada hari ke-16 dilakukan ekstubasi. Pada hari ke-19 dan ke-20 perawatan dilakukan pengambilan *swab* evaluasi, kemudian pasien dipulangkan pada hari ke-20. Hasil *swab* evaluasi tersebut diketahui sudah negatif.

Gambaran foto toraks pasien secara berurutan ditunjukkan pada Gambar 1. Pasien mendapatkan perawatan di rumah sakit selama 19 hari.



Gambar 1. Urutan Foto Toraks Pasien 1

Kasus 2

Pasien laki-laki berusia 40 tahun datang dengan keluhan demam sejak 13 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluhkan batuk, pilek dan sesak napas 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien merasa terengah-engah saat beraktivitas ringan. Pasien juga memiliki riwayat merokok. Kondisi pasien saat masuk rumah sakit tampak sesak sedang, dengan tekanan darah 120/80 mmHg, suhu 36,6°C, SpO_2 88% serta nadi 103x/menit. Hasil uji cepat positif dan CT toraks menunjukkan pneumonia.

Berdasarkan tanda-tanda awal, pasien langsung dirawat di ruang isolasi dan diberi terapi antivirus oseltamivir 2x75 mg, antibiotik levofloksasin 1x750 mg, vitamin, dan zinc serta dilakukan pengambilan sampel *swab*. Kondisi pasien yang mengalami gagal napas di hari ke-4 menjadi alasan dilakukan pemasangan ventilasi mekanis yang diikuti

penambahan antibiotik meropenem 3x1 g dan pemberian norepinefrin dosis rendah 0,1 mcg/kg BB/menit.

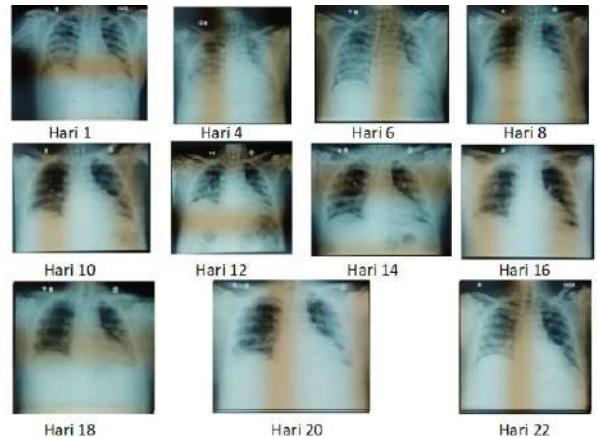
Akibat kondisi klinis mendukung ke arah COVID-19 maka diberikan juga heparin, kortikosteroid, dan vitamin C. Hasil pemeriksaan RT-PCR dari swab tenggorok diketahui 2x negatif pada hari ke-5 sehingga dilakukan pengambilan sampel RT-PCR melalui aspirat sputum dan didapatkan hasil positif. Hasil D-dimer dan CRP pasien tinggi, masing-masing 10,28 mg/L dan 122,3 mg/L, sedangkan prokalsitonin normal (0,23 mg/mL) dan kultur sputum tidak diperoleh pertumbuhan kuman.

Dalam perkembangan kasus di hari ke-9 perawatan, pasien mengalami keluhan gastrointestinal berupa konstipasi dan semakin lama mengarah ke ileus obstruktif. Hal ini dikonfirmasi dari pemeriksaan fisis yakni abdomen cembung, tegang, hipertimpani, dan bising usus meningkat. Pasien diberikan laksatif dan dilakukan konsultasi kepada ahli bedah digestif namun diputuskan penatalaksanaan konservatif (non-bedah) terlebih dahulu yaitu dengan pemberian prostigmin dan fleet phosphosoda.

Kondisi ileus mengalami perbaikan setelah hari ke-13 perawatan. Penyapihan ventilasi mekanis dilakukan di hari ke-13 dan akhirnya dilepas pada hari ke-18. Pasien mendapat perawatan selama total 23 hari di rumah sakit.

Tabel.1 Perbandingan Hasil Laboratorium Kasus 1 dan Kasus 2 Saat Awal

Pemeriksaan	Kasus 1		Kasus 2	
	Awal	Akhir	Awal	Akhir
Hemoglobin	13.3	13.2	12.2	11.3
Hematokrit	39	37	39	35
Jumlah Leukosit	12.2	13.0	12.4	10.9
Jumlah Eritrosit	4.65	4.48	5.11	4.35
Jumlah Trombosit	218	518	414	341
Neutrofil	84.5	67.7	77.2	76.8
Limfosit	10.1	21.3	16.4	15.3
Monosit	5.1	10.0	6.0	6.4
Eosinofil	0.1	0.2	0.2	1.3
Basofil	0.1	0.8	0.2	0.2
MCV	84.1	83.0	77.4	80.0
MCH	28.6	29.5	24.4	26.0
MCHC	34.0	35.5	31.4	32.5
RDW	12.6	14.8	14.5	15.9



Gambar 2. Urutan Foto Toraks Pasien 2



Gambar 3. BNO Pasien 2

Tabel 2. Perbandingan Hasil Analisis Gas Darah Arteri Kasus 1 dan Kasus 2

Pemeriksaan	Kasus 1								
	H6	H7	H7 (pasca intubasi)	H8	H9	H10	H11	H12	H16
Analisis Gas Darah									
Arteri									
Suhu	36.0	36.3	36.7	37.3	38.2	37.0	36.5	35.7	36.8
pH	7.378	7.391	6.812	7.498	7.452	7.393	7.475	7.443	7.381
PaCO ₂	34.7	32.9	30.4	41.5	44.3	41.6	40.3	41.6	37.9
PaO ₂	70.6	77.3	159.2	72.8	90.2	96.6	78	79.9	105.7
CHCO ₃	20.8	20.3	4.9	32.4	30.9	25.6	30.1	29.1	22.7
BE	-3.4	-3.5	-28.3	9.1	7.2	1.3	6.4	4.6	-1.5
CHCO ₃ st	21.5	22.6	5.8	32.8	31.0	25.5	30.1	28.5	23.1
O ₂ Saturasi	93.6	94.9	95.6	94.6	95.6	95.9	95.6	95.9	96.9
ctO ₂	17.1	17.2	17.8	17.5	14.3	13.7	19.2	17.9	16.4
AaDO ₂	415.8	534.3	231.4	528.2	183.6	148.9	103.4	504.7	78
FiO ₂	80.0	99	65	99	50	45	35	96	35
Albumin			2.1		3.2				
Kalium			3.3	2.77	3.65	3.43			
D-dimer				2.39					
Ureum	17.9					40		78.3	41.7
Kreatinin	0.82					1.34		1.25	0.8
HS-CRP						223.635		73.217	25.671
Prokalsitonin								0.26	
Pemeriksaan									
Kasus 2									
	H2	H4	H5	H7	H8	H10	H15	H17	H20
Analisis Gas Darah									
Arteri									
Suhu	36.2	36.2	35.9	36.2	36.1	36.3	36.4	35.7	
pH	7.477	7.521	7.513	7.526	7.502	7.511	7.484	7.494	
PaCO ₂	31.6	26.4	21.3	34.8	39.5	38.9	39.4	32.9	
PaO ₂	62.9	41.6	92.2	69.1	68.4	64	76	58.8	
CHCO ₃	23.7	22	17.5	29.2	31.5	31.5	30.1	25.8	
BE	0.9	0.5	-3.4	6.5	8.1	8.1	6.7	2.9	
CHCO ₃ st	25.2	24.6	21.6	30.3	31	32	30.5	27	
O ₂ Saturasi	93.6	84.7	98.1	94.5	95	94.4	95.3	93.3	
ctO ₂	11	14.1	17.1	8.6		18	9.0	11	
AaDO ₂	532.2	560	513.7	401.7		273.7	260.6	124.9	
FiO ₂	99	99	99	80		60	60	35	
Albumin	2.4								
Kalium				10.8			2.21		0.62
D-dimer								91.8	
Ureum								0.97	
Kreatinin									
CRP			122.3						
Prokalsitonin					0.23				

PEMBAHASAN

Kedua pasien pada kasus di atas berusia kurang dari 60 tahun, berjenis kelamin laki-laki, dan tidak memiliki faktor komorbid. Pada usia lanjut terjadi peningkatan fatalitas kasus COVID-19 karena penurunan dan penuaan sistem imun, meski

demikian pada pasien usia muda juga dapat terjadi manifestasi berat COVID-19.² Berdasarkan jenis kelamin, mayoritas (51-66,7%) kasus COVID-19 terjadi pada laki-laki. Jenis kelamin laki-laki juga menjadi faktor risiko independen terjadinya penyakit berulang dan kematian. Hal ini disebabkan oleh faktor biologis yaitu pengaruh hormon estrogen dan

testosteron serta faktor sosiokultural seperti kebiasaan merokok yang lebih sering pada laki-laki.⁶

Kasus pasien pertama tersebut terjadi di bulan Maret 2020 (bersamaan masa awal COVID-19 di Indonesia) sedangkan kasus pasien kedua terjadi pada bulan Juli-Agustus 2020. Pada bulan Maret 2020 pengalaman merawat COVID-19 masih kurang karena kasus masih jarang sehingga kecurigaan COVID-19 pada gejala yang tidak khas(pada kasus ini adalah demam dan nyeri pinggang) baru muncul pada hari ke-2 perawatan setelah mendapat hasil foto toraks ke arah pneumonia.

Pengambilan *swab* juga baru dilakukan pada hari ke-4 dan ke-5. Kasus pasien pertama masuk dengan manifestasi klinis sedang sehingga perawatan di rumah sakit ditujukan agar pasien tidak jatuh dalam kondisi berat, namun karena di awal pandemi kasus masih jarang serta obat yang sesuai masih sulit didapatkan, pasien kasus pertama dalam perkembangannya menjadi kondisi berat-kritis. Kasus kedua sejak awal masuk datang dengan manifestasi klinis berat suspek COVID-19 karena pasien baru memeriksakan diri ke rumah sakit pada hari ke-13 gejala.

Pengobatan yang diberikan pada kedua kasus menggunakan regimen antivirus oseltamivir 2x75 mg, antikoagulan heparin 500 µL/jam, kombinasi pemberian antibiotik golongan kuinolon, makrolid, dan beta-laktam untuk kecurigaan sepsis, terapi simptomatis, kortikosteroid, multivitamin dan zinc. Hidroksiklorokuin hanya diberikan pada pasien kasus pertama dan tidak diberikan pada pasien kedua karena terdapat kemungkinan riwayat gangguan irama jantung. Terdapat beberapa publikasi tentang penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin pada pasien COVID-19 yang menunjukkan bahwa klorokuin fosfat dapat berperan dalam eksaserbasi pneumonia, perbaikan kondisi paru, konversi virus negatif dan memperpendek durasi penyakit.¹ Pemberian klorokuin direkomendasikan untuk dihentikan pada hari ke-5 untuk mencegah risiko efek yang berlawanan karena obat ini memiliki waktu paruh yang lama yakni lebih dari 30 jam.⁷

Pemilihan antivirus oseltamivir

dipertimbangkan sesuai ketersediaan obat di fasilitas kesehatan. Pada awal pandemi ketersediaan oseltamivir masih sangat minimal sehingga baru dapat diberikan setelah hasil RT PCR positif. Secara hipotetis, penggunaan kombinasi obat-obatan non-label (azitromisin, prednisolon dosis rendah, naproxen, dan lopinavir/ritonavir) mungkin efektif dalam pengelolaan dan pengendalian penyakit. Makrolid (azitromisin) diindikasikan untuk infeksi saluran pernapasan yang berbeda dan mungkin bermanfaat dalam memerangi COVID-19 dengan efek antivirus yang dimilikinya.⁸

Pemberian antibiotik pada kedua pasien dilakukan sejak hari pertama masuk rumah sakit. Antibiotik seperti azitromisin dan siprofloxacin membantu memperbaiki pH organel pada sel epitel paru.⁹ Penelitian Poschet menunjukkan bahwa penggunaan azitromisin dan siprofloxacin memiliki efek seperti klorokuin pada sel epitel pernapasan. Peranan azitromisin dan siprofloxacin sebagai basa lemah lipofilik asidotropik dan memberi efek *in vitro* pada organel intraseluler, mirip dengan penggunaan klorokuin.⁹ Azitromisin dan hidroksiklorokuin menurunkan produksi sitokin utama seperti IL-1 dan IL-6 namun perbedaan profil imunomodulasi antara azitromisin dan hidroksiklorokuin sangatlah penting dalam pemilihan salah satu obat dalam perawatan COVID-19, berkaitan dengan patogenesitas dari virus.¹⁰ Azitromisin memiliki peran terapeutik dalam terapi COVID-19. Azitromisin didistribusikan secara luas ke jaringan, khususnya pada paru dengan rerata konsentrasi cairan ekstraseluler dan antarsel lebih tinggi daripada di plasma.¹¹ Penelitian Bleyzac menyimpulkan bahwa terdapat potensi efektivitas penggunaan azitromisin pada infeksi SARS-CoV-2, termasuk efek antivirus dan imunomodulator. Bleyzac meyakini bahwa azitromisin dapat diteliti lebih lanjut secara klinis untuk terapi tunggal pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.¹⁰

Pasien COVID-19 menunjukkan variasi gejala klinis tergantung pada berat infeksi, respons pejamu, cadangan fisiologis dan komorbid, respons ventilasi pasien terkait hipoksemia, dan waktu muncul gejala hingga datang ke rumah sakit. Interaksi ketiga faktor di atas menghasilkan spektrum gejala yang terkait

waktu. Pada kedua kasus dilakukan pemasangan intubasi setelah pasien berada dalam kondisi gagal napas berat (*late intubation*). Pengaturan ventilasi mekanis yang digunakan adalah mode ASV dan PEEP maksimal 10 cmH₂O.

Terdapat dua fenotip COVID-19 yaitu tipe L dan tipe H. Fenotip tipe L memiliki ciri *elastance* yang rendah, rasio ventilasi terhadap perfusi rendah, berat paru yang rendah dan rekruitabilitas yang rendah. Tipe H memiliki ciri *elastance* yang tinggi, pirau kanan-kiri yang tinggi, berat paru yang tinggi dan rekruitabilitas yang tinggi. Kedua kasus ini menunjukkan tanda-tanda pneumonia COVID-19 tipe H sehingga strategi oksigenasi yang dipilih adalah menggunakan PEEP yang lebih tinggi.¹² Strategi pemberian oksigenasi pada pasien pertama maupun kedua yaitu menggunakan PEEP tinggi dengan volume tidal yang rendah.

Pada kedua kasus, pasien di awal perawatan sempat mengalami kondisi pre-syok dan mendapatkan terapi cairan serta norepinefrin. Akan tetapi, setelah masuk dalam fase perawatan intensif, terhadap kedua pasien diberikan *syringe pump* furosemid sebagai upaya aktif pengeluaran cairan dan dilakukan target balans cairan negatif. Pengaturan balans cairan menjadi pertimbangan serius dalam perawatan pasien COVID-19 dengan sakit kritis yang mengalami ARDS, gagal napas, bersamaan dengan sepsis. Pasien dalam kondisi tersebut rawan mengalami deplesi volume intravaskular dan gagal ginjal akut pre-renal. Di sisi lain, balans cairan positif menjadi faktor prediksi kuat dan independen untuk luaran pasien kritis yang kurang baik. Balans cairan kumulatif yang tinggi setelah perawatan ICU secara proporsional berhubungan dengan peningkatan risiko kematian.³ Oleh karena itu, pendekatan dinamis dan pemilihan waktu yang optimal menjadi kunci resusitasi pasien dengan sepsis. Pencapaian balans cairan negatif pada fase de-eskalasi menjadi penting untuk menghindari komplikasi terkait kongesti cairan.

Pasien COVID-19 dalam kondisi kritis mayoritas memiliki kemunculan gagal jantung berulang yang masih belum jelas penyebabnya. Disfungsi jantung membuat pemberian cairan secara

agresif berisiko menyebabkan kelebihan cairan. Strategi pembatasan cairan dianggap lebih menguntungkan dibandingkan usaha pengeluaran cairan setelah pemberian cairan dalam jumlah besar.³ Kelebihan cairan pada pasien ARDS berat berhubungan dengan tertundanya penyapihan ventilasi mekanis sehingga strategi manajemen cairan secara konservatif akan meningkatkan fungsi paru dan memperpendek waktu penggunaan ventilasi mekanis.¹³

Sebagian pasien COVID-19 (17,6%) menunjukkan gejala gastrointestinal yaitu berupa kehilangan nafsu makan (28,6%), diare (12,6%), mual muntah (10,2%) dan nyeri perut (9,2%) serta sebagian kecil gejala konstipasi. Prevalensi penyakit berat lebih umum terjadi pada pasien yang mengalami gangguan gastrointestinal sehingga membutuhkan pengawasan yang lebih ketat.¹⁴ Manifestasi ileus paralitik juga dapat dijumpai pada kasus COVID-19 berat yang membutuhkan perawatan intensif dan ventilasi mekanis. Pada kasus berat dapat terjadi perforasi kolon sehingga membutuhkan tindakan laparotomi dan reseksi kolon. Pemeriksaan histopatologi dapat menunjukkan peradangan akut, nekrosis dan perdarahan yang mendukung perjalanan klinis COVID-19 yaitu mikrotrombosis. Reseptor *angiotensin-converting enzyme* (ACE)-2 di enterosit usus halus dan usus besar memediasi masuknya virus dan peradangannya. Pasien COVID-19 kritis menunjukkan insidens tinggi terjadinya komplikasi hepatobilier, hipomotilitas dan iskemik gastrointestinal yang dapat berkaitan dengan trombosis pembuluh darah kecil atas enteroneuropati viral.¹⁵

Dalam masa perawatan intensif, kedua pasien mengalami kesulitan buang air besar (BAB). Pada pasien pertama, keluhan tersebut muncul pada hari ke-11 perawatan. Pada kasus kedua, kesulitan BAB di hari ke-9 menyebabkan tekanan intra-abdomen meningkat dan didapatkan gambaran ileus obstruktif dari hasil BNO. Hal ini menyebabkan penurunan kondisi klinis pasien pada kasus kedua yang memperlama penggunaan ventilasi mekanis dan meningkatkan risiko kebutuhan tindakan bedah.

Pasien akhirnya dapat BAB dengan pemberian laksatif sehingga ileus teratasi.

Tidak tersedianya vaksin maupun antivirus pada saat pandemi COVID-19 menyebabkan banyak dilakukan penelitian mengenai efektivitas terapi dan pendekatan alternatif penggunaan vitamin C pada tata laksana pasien. Tujuan untuk mengurangi badai sitokin pada tahap akhir infeksi COVID-19 merupakan penggunaan paling bermakna dari pemberian vitamin, khususnya vitamin C.¹⁶

Pneumonia COVID-19 adalah gangguan medis kompleks dengan laju mortalitas dan mobiditas yang tinggi. COVID-19 menyebabkan perlukaan pada paru yang sifatnya akut dan menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Kondisi ARDS mencegah oksigen masuk ke dalam paru dan dapat menyebabkan kematian. Stress oksidatif meningkat sehingga malfungsi seluler juga meningkat dan berakhir pada kegagalan organ. Pada ARDS terdapat pembentukan radikal bebas dan badai sitokin. Pemberian anti-oksidan beserta terapi suportif konvensional dipercaya memiliki peranan penting pada situasi medis ini. Vitamin C intravena dan antioksidan lainnya merupakan agen yang baik untuk pasien ARDS. Vitamin dosis tinggi diketahui aman diberikan pada pasien kanker dan infeksi.¹⁶ Asam askorbat merupakan komponen utama dari sistem antioksidan di dalam sel dan jaringan. Anti-oksidan dalam vitamin C dosis tinggi telah berhasil menunjukkan luaran klinis yang baik pada ARDS yang disebabkan oleh virus dan pada influenza.^{17,18,19}

Banyak pasien COVID-19 menunjukkan koagulopati yang bermakna secara klinis. Koagulopati yang terjadi pada COVID-19 ditandai dengan trombositopenia, pemanjangan minor dari *prothrombin time* (PT) dan *partial thromboplastin time* (aPTT) serta peningkatan serum D-dimer dan fibrinogen, keseluruhan ini konsisten dengan koagulopati konsumtif.²⁰ Pasien yang menerima heparin mengalami perbaikan parameter koagulasi dan imunitas seperti peningkatan hitung limfosit dan penurunan kadar IL-6.²¹ Terdapat juga laporan bahwa pemberian *activator plasminogen* jaringan

intravena dapat meningkatkan oksigenasi secara transien pada ARDS yang disebabkan oleh COVID-19. Hal ini menunjukkan relevansi klinis dari trombosis pada penyakit yang gawat.²² Aktivasi kaskade koagulasi yang menyebabkan hiperkoagulabilitas berat yang telah terdeteksi pada pasien memerlukan antikoagulasi dini agar mampu mengurangi koagulopati, mengurangi pembentukan mikrotrombus, dan risiko kerusakan organ. Peran heparin dalam COVID-19 didukung oleh banyak penelitian yang menjelaskan aktivitas pleiotropiknya namun masih harus dibuktikan dalam uji klinis. Meskipun dosis profilaksis mungkin sudah memadai pada mayoritas pasien, sangat penting untuk menunggu hasil uji klinis secara berurutan untuk menentukan dosis efektif yang tepat agar mampu meningkatkan luaran klinis.²³

Kortikosteroid, seperti hidrokortison dan deksametason, memiliki efek anti-inflamasi, antifibrotik, dan vasokonstriksi, yang telah dicoba dimanfaatkan oleh para intensivis selama beberapa dekade untuk meningkatkan luaran pada pasien ARDS dan syok septik.²⁴ Pedoman praktik diperbarui untuk memasukkan rekomendasi yang kuat mengenai penggunaan kortikosteroid pada pasien dengan ventilasi mekanis. Kortikosteroid juga bermanfaat untuk pasien sakit kritis dengan COVID-19 baik yang menerima ventilasi mekanis maupun oksigen tanpa ventilasi mekanis.²⁴ Dari sudut pandang lain, pemberian prednisolon dosis rendah dalam jangka pendek mungkin mampu mengurangi potensi risiko terapi kortikosteroid.²⁵

KESIMPULAN

Pada kasus yang berhasil ditangani di atas, kedua pasien mengalami gejala ARDS berat pada COVID-19. Kedua pasien berusia kurang dari 60 tahun, laki-laki, dan tidak memiliki faktor komorbid. Pengenalan dini COVID-19, administrasi obat yang adekuat, penggunaan ventilasi mekanis dengan strategi PEEP tinggi, pengawasan ketat serta penanganan terhadap gejala dan kecurigaan sepsis menjadi hal yang dapat mendukung keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Instiatiy, Darmayani I, Marzuki J, Angelia F, William, Siane A, et al. Antiviral treatment of COVID-19: a clinical pharmacology narrative review. *Med J Indones.* 2020; 29(3):332-45.
2. Wasityastuti W, Dhamarjati A, Siswanto. Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Respir Indo.* 2020; 40(3):182-91.
3. Kazory A, Ronco C, McCullough PA. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Baylor University Medical Center Proceedings.* 2020;: p. 370-375.
4. Smith T, Bushek J, LeClaire A, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy. *Elsevier Clinical Drug Information.* 2020.
5. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020; 27(5):1451-4.
6. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020; 21(3):507-9.
7. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 57:279-83.
8. Vahedi E, Ghanei M, Ghazvini A, Azadi H, M I, Panahi Y, et al. The clinical value of two combination regimens in the management of patients suffering from COVID-19 pneumonia: a single centered, retrospective, observational study. *DARU J Pharm Sci.* 2020; 28:507-16.
9. Poschet J, Perkett E, Timmins G, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *bioRxiv.* 2020. Preprint.
10. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More than just an antimicrobial? *Clinical Drug Investigation.* 2020.
11. Rodvold K, Gorfried M, Danziger L, Servi R. Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antrimicrob Agnet Chemother.* 1997; 41: p. 1399-1402.
12. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1099-102.
13. Boissier F, Razazi K, Seenann A, Bedet A, Thille A, de Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med.* 2017; 45(3):633-42.
14. Cheung K, Hung IFN, Chan PP, et.al.. Gastrointestinal manifestation of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong court: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1):81-95.
15. Kaafarani HM, Moheb ME, Velmahos GC. Gastrointestinal complications in critically ill patients with COVID-19. *Ann Surg.* 2020; 272(2):61-2.
16. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrom. *PharmaNutrition.* 2020;: p. 12.
17. Liu Q, Gao Y, Ci X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;7090534.
18. Gonzales MJ, al. e. High dose vitamin C and influenza: a case report. *J. Orthomol. Med.* 2018; 3:33.
19. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition.* 2020; 79:110948.
20. Barrett C, Moore H, Yaffe M, Moore E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(8):2060-3.
21. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv.* 2020; 13(6):1087-95.
22. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouet-Astrie CJ, Schmidt EP. Heparin as a

- therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 319(2):211-7.
23. Gozzo L, Viale P, Longo L, Vitale DC, Filippo D. The potential role of heparin in patients with COVID-19: beyond the anticoagulant effect. A review. *Front. Pharmacol.* 2020; 11:1307.
24. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. *Journal of American Medical Association.* 2020; 324(13):1292-5.
25. Zheng C, Wang J, Guo H, Lu Z, Ma Y, Zhu Y, et al. Risk-adapted treatment strategy for COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:74-7.