

## LAPORAN KASUS

### Plasmaferesis pada Pasien Gagal Napas karena Klerosis Multipel

Carla Oktaviani Pandrya<sup>1</sup>, Nurita Dian KSS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Siloam Karawaci, Tangerang

<sup>2</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

#### Abstrak

*Multiple sclerosis* (MS) atau sklerosis multipel adalah sebuah penyakit autoimun yang bersifat kronik, dimana terjadi kerusakan susunan saraf pusat (SSP). Faktor genetik dan lingkungan mempunyai peranan dalam patogenesis MS. Penyakit ini dipercaya sebagai kelainan autoimun yang melibatkan komponen selular dan humoral. Pasien ini mengalami MS berat dan gangguan respirasi hingga terjadi gagal napas dan memerlukan bantuan ventilator. Pasien sudah mengalami relaps MS beberapa episode dan terapi awal kortikosteroid kurang memberikan respons maka kami memilih plasmaferesis sebagai terapi pilihan.

**Kata kunci:** Kortikosteroid, *multiple Sclerosis*, plasmaferesis, *therapeutic plasma exchange*.

### Plasmapheresis in Multiple Sclerosis Patient With Respiratory Failure

#### Abstract

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease, where the myelin of the central nervous system is damaged. Genetic and environmental factors are involved in the pathogenesis. The cellular and humoral component of the immune system is involved in this disease. This patient had severe MS complicating the respiratory function and needed mechanical ventilation. This patient had several relapse episodes of MS which did not show improvement with corticosteroid therapy, so we started plasmapheresis.

**Key words:** corticosteroids, Multiple Sclerosis, plasmapheresis, therapeutic plasma exchange.

## Pendahuluan

*Multipel Sclerosis* adalah sebuah penyakit autoimun yang bersifat kronik, di mana terjadi inflamasi dari susunan saraf pusat (SSP). Penyakit ini memiliki ciri khas yaitu terjadi kerusakan pada selubung myelin akson pada SSP. Pasien ini mengalami gangguan respirasi hingga terjadi gagal napas dan memerlukan bantuan ventilator. Salah satu teori terkemuka mengenai patogenesis dari MS adalah teori imunopatologi. Berdasarkan teori ini, ditemukan bahwa sel-sel sistem imun memiliki keterlibatan terhadap patogenesis MS.

Faktor genetik dan lingkungan mempunyai peranan dalam patogenesis MS. Multipel Sclerosis dipercaya sebagai kelainan autoimun, yang melibatkan komponen selular dan humoral dalam sistem imun. Terapi *relapsing-remitting* MS termasuk *azathioprine*, *intravenous gamma-globulin*, interferon B-1a, natazilumab, siklofosamid tergantung beratnya penyakit. Pada serangan MS akut dan berat yang gagal dengan terapi kortikosteroid dosis tinggi, *plasma exchange* dapat bermanfaat.<sup>1</sup> Pasien ini sudah mengalami relaps MS beberapa episode dan pada terapi awal kortikosteroid kurang memberikan respon sehingga kami memilih *plasma exchange* untuk terapi selanjutnya.

## Laporan Kasus

Seorang wanita usia 42 tahun dibawa ke IGD RSHS dengan keluhan lemas ke-empat anggota gerak disertai sesak. Pasien juga mengeluhkan baal pada keempat anggota gerak, sulit buang air besar (BAB), sulit buang air kecil (BAK) serta juga mengeluhkan sulit menelan makanan dan minuman. Pada tahun 2016, pasien mengalami riwayat myelitis torakal 7 dan pada tahun yang sama didiagnosis sebagai MS tetapi terjadi perbaikan tanpa gejala sisa. Kondisi saat tiba di IGD RSHS, dengan kesadaran kompos mentis, TD: 110/70 mmHg, HR 101x/menit, RR 26x/menit, SpO<sub>2</sub> 98 dengan oksigen melalui *simple mask* 6l pm. Hasil pemeriksaan sensoris menunjukkan hipestesi setinggi C4 ke bawah dan motorik superior 2/2, inferior 0/0. Pasien dirawat 4 hari di *Neuro Intermediate Care* (NIC) kemudian dikonsultasikan untuk dirawat di *Intensive Care Unit*

(ICU) karena sesak napas bertambah.

Pasien diterima di ICU pada pukul 00.30 WIB dengan kondisi sudah terintubasi dan dalam pengaruh sedasi. Pemeriksaan fisik paru menunjukkan gerakan dinding dada simetris, didapatkan ronki pada kedua lapangan paru. Tekanan darah 100/55 mmHg dengan laju nadi 105 kali per menit dengan irama EKG sinus takikardi, saturasi 93%, suhu tubuh 37°C. Mode ventilator yang digunakan adalah PSIMV 12, RR 12 PS 10, PEEP 10, FiO<sub>2</sub> 80% dengan hasil evaluasi AGD pH 7,44/ pCO<sub>2</sub> 30,5/ PO<sub>2</sub> 96,7/HCO<sub>3</sub> 21,2/ BE -1,5/ SO<sub>2</sub> 97,4% P/F 120,8.

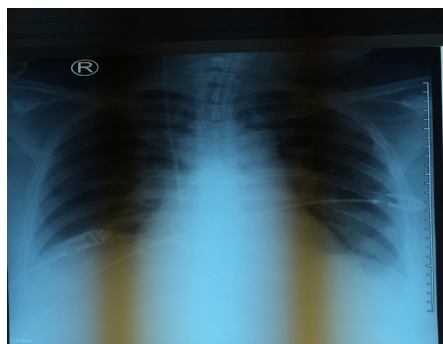
Hasil laboratorium lainnya adalah Hb 9,5; Ht 28,4; leukosit 15.340; trombosit 174.000; ureum 23; serum kreatinin 0,47; SGOT 35; SGPT 39; GDS 198; natrium 140; kalium 2,9; klorida 103; magnesium 1,3; Ca 4,33, GDS 88. Didapatkan sputum kental dari ETT, gambaran bronkopneumonia bilateral dan CPIS lebih dari 6; sehingga didiagnosis *respiratory failure due to suspect Multiple Sclerosis* dan *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP).

Terapi pada hari pertama difokuskan pada *support* respirasi dan antibiotika untuk HAP.

Pasien mendapatkan injeksi Amikasin 1 x 1,5 gram, Meropenem intravena (IV) 3x1 gram (pemberian hari ke-3 lanjutan dari NIC), Omeprazol 2 x 40 mg IV, Nebulizer Combivent + NaCl 0,9%, N-acetylcystein 3x200mg per oral, MgSO<sub>4</sub> 2gram IV, Midazolam 4mg/jam, dan methylprednisolon 2x125mg IV.

Hari kedua perawatan, kesadaran pasien E4M6Vt dengan menggunakan mode ventilator PSIMV PS 8, PEEP 8, RR 12 FiO<sub>2</sub> 50% dengan keluaran RR 32 kali per menit, *plateu pressure* (Pplat) 24, volum tidal (TV) 325–328 mL, saturasi 95%–97%. Masih didapatkan ronki pada kedua lapangan paru. Hasil evaluasi AGD: pH 7,502, PCO<sub>2</sub> 34, PO<sub>2</sub> 57, SpO<sub>2</sub> 91,3, HCO<sub>3</sub> 26,9, BE 3,5. Kemudian dilakukan perubahan mode ventilator menjadi PSIMV PS 12 RR 12 PEEP 8 FiO<sub>2</sub> 70% dengan keluaran RR 22 kali per menit, Pplat 20 – 22, TV 328 – 423 mL, saturasi 95% – 98%.

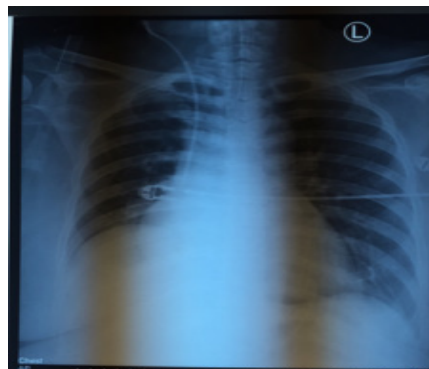
Hari ketiga kesadaran pasien E4M6Vt, dengan mode ventilator PSIMV PS 12 RR 8 PEEP 10 FiO<sub>2</sub> 50% dengan keluaran RR 26-30 kali per menit, Pplat 22–24, TV 460–550mL, saturasi 96%–98%, masih didapatkan ronki berkurang



26 September 2018

**Gambar 1** Suspek bronkopneumoniae bilateral, tidak tampak kardiomegali, tidak tampak tanda-tanda pneumotoraks.

Sumber: Dokumentasi pribadi



1 Oktober 2018

**Gambar 2** Stidak tampak TB paru aktif kardiomegali tanpa bendungan paru, elevasi diafragma kanan

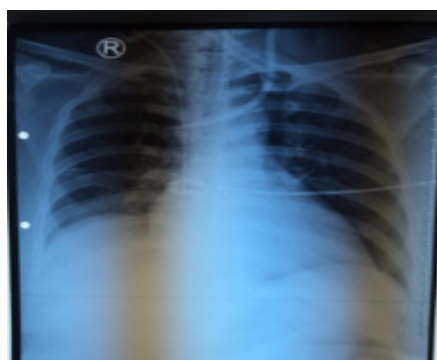
Sumber: Dokumentasi pribadi

pada kedua lapangan paru, hemodinamik tekanan darah 100–135/68–78 mmHg dengan laju nadi 80–88 kali per menit dengan irama ECG monitor sinus ritme, suhu 37°–38°C, nilai CVP 15–15,5 cmH<sub>2</sub>O. Hasil AGD FiO<sub>2</sub> 0,5 pH 7,552, pCO<sub>2</sub> 35,4, pO<sub>2</sub> 104, SpO<sub>2</sub> 98,1, HCO<sub>3</sub> 31,4, BE 8,8. P/F = 208. Pada hari ketiga ini didapatkan hasil kultur sputum (ETT) yang menunjukkan adanya

bakteri klebsiella pneumonia dan achantanis xylasoxidans. Berdasarkan hasil kultur sputum antibiotik diganti menjadi Ampicillin Sulbactam 4x1,5gram IV) dan Ciprofloxacin 2x400mg IV.

Hari keempat, kesadaran pasien E4M6Vt, dengan mode ventilator PSIMV PS 12 RR 6 PEEP 8 FiO<sub>2</sub> 60% dengan keluaran RR 26–30 kali per menit PP 22 – 24, TV 460–550 mL, saturasi 96%–98%. Masih didapatkan ronki berkurang pada kedua lapangan paru, hemodinamik tekanan darah 100–125/68–78 mmHg dengan laju nadi 80–88 kali per menit dengan irama ECG monitor sinus ritme, suhu 38°–38,5°C, nilai CVP 15,5–16,5 cmH<sub>2</sub>O. Hasil AGD FiO<sub>2</sub> 0,6 pH 7,519, pCO<sub>2</sub> 29,7, pO<sub>2</sub> 160,0, SpO<sub>2</sub> 99,1, HCO<sub>3</sub> 24,4, BE 2,5. P/F = 266,6. Pemeriksaan darah: menunjukkan Hb 8,3, Hct 26,3, leukosit ,7750 trombosit 139000, Na 140, K 3,4, Cl 108, Ca 4,39, Mg 1,3, Albumin 3,3 ureum 46, kreatinin 0,17. Diagnosis pasien adalah *Respiratory failure due to suspect Multiple Sclerosis*, HAP, elektrolit imbalance. Terapi yang diberikan masih sama.

Pada hari keenam, kesadaran pasien E4M6Vt, dengan mode ventilator diubah menjadi PSIMV PS 10 RR8 PEEP 8 FiO<sub>2</sub> 60% dengan keluaran RR 26–30 kali per menit, PP 22–24, TV 460–550mL, saturasi 96%–98%. Masih didapatkan ronki berkurang pada kedua lapangan paru. Hemodinamik tekanan darah 100–125/68–78 mmHg dengan laju nadi 80–88



5 Oktober 2018

**Gambar3** Terpasang CDL dengan ujung setinggi paravertebra torakal 4 kiri. Tidak tampak pneumonia/ bronkopneumonia Tidak terdapat tanda-tanda pneumotoraks. Kardiomegali tanpa bendungan paru, Elevasi diafragma kanan.

Sumber: Dokumentasi pribadi

kali per menit dengan irama ECG monitor sinus ritme, suhu 37°–37,5°C, nilai CVP 15,5–16,5 cmH<sub>2</sub>O, hasil AGD pH 7,459 pCO<sub>2</sub> 36,8 pO<sub>2</sub> 150 SpO<sub>2</sub> 95,5 HCO<sub>2</sub> 26,5 BE 3,1. Rongent toraks menunjukkan tidak tampak TB paru aktif, kardiomegali tanpa bendungan paru, elevasi diafragma kanan. Belum ada perubahan terapi.

Pada hari kesepuluh, kesadaran pasien E4M6Vt, dengan mode ventilator PS 10 PEEP 8 FiO<sub>2</sub> 60% dengan keluaran RR 26–28 kali per menit PP 22–24, TV 460–550 mL, saturasi 97%–98%. Tekanan darah 100–125/68–78 mmHg dengan laju nadi 80–98 kali per menit, suhu 38°C–38,5°C, nilai CVP 14,5–16,5 cmH<sub>2</sub>O. Soutum masih didapatkan cukup banyak tetapi sudah encer dan putih. Hasil AGD pH 7,515, pCO<sub>2</sub> 35,4, pO<sub>2</sub> 122,7, spO<sub>2</sub> 98,5, PCO<sub>2</sub> 28,6 BE 6,5. Dilakukan pemasangan CDL untuk plasmaferesis dan echocardiografi menunjukkan EF > 50%, normal all chamber, normal all valves. Hasil kultur sputum menunjukkan adanya pseudomonas aeruginosa, sementara kultur darah bersih. Dilakukan deeskalasi terapi antibiotik berdasarkan hasil kultur; Ampicillin Sulbactam 4x1,5 gram dan Ciprofloxacin 2x400 mg IV di hentikan dan diganti menjadi Ceftazidime 3x2 gram IV.

Pada hari ke 12 sampai hari ke 18, dilakukan plasmaferesis ke-3 sampai ke-6 dengan jarak selang 1 hari. Mode ventilator dapat diturunkan dari PS 12 PEEP 10 FiO<sub>2</sub> 60% menjadi PS 11 PEEP 8 FiO<sub>2</sub> 50% dengan keluaran RR 21–29 kali per menit PP 18–22, TV 400–475 mL, saturasi 97%–98% dengan hasil AGD pH 7,404, pCO<sub>2</sub> 33,5 pO<sub>2</sub> 119,8 SpO<sub>2</sub> 98,5% PCO<sub>2</sub> 23,8 BE 0,9.

Pada hari ke 18, mode ventilator menjadi PS 2–3 PEEP 5 FiO<sub>2</sub> 40% dengan keluaran RR 22–29 kali per menit PP 18–22, TV 380–455 mL, saturasi 96%–98% dengan hasil AGD pH 7,464, pCO<sub>2</sub> 46,1, pO<sub>2</sub> 86,6, SpO<sub>2</sub> 96%, PCO<sub>2</sub> 33,4, BE 9,8. Telah dilakukan *Percutaneous Dilatation Tracheostomy* (PDT) pada hari ke 12.

Pada hari ke-20, kesadaran pasien E4M6Vt, dengan mode ventilator CPAP PEEP 5 FiO<sub>2</sub> 35%–30% dengan keluaran RR 22–29 kali per menit PP 15–20, TV 380–425 mL, saturasi 96%–98%, tekanan darah 100–115/80 mmHg dengan laju nadi 80–108 kali per menit suhu 37°C, nilai CVP 10–13 cmH<sub>2</sub>O. Hasil AGD pH 7,579, pCO<sub>2</sub> 37,1 pO<sub>2</sub> 143,9 SpO<sub>2</sub> 97,8%, PCO<sub>2</sub> 34,9, BE 2,4.

Pemeriksaan darah: Na 131 K 3,3 Cl 99 Ca 4,45 Mg 1,6. Pasien mendapat terapi Ceftazidime 3x2 gram IV (XI), inj Omeprazol 2 x 40 mg, Nebulizer Combivent+NaCl 0,9%, N-acetylcystein 3x200mg per oral, methylprednisolone 2x250 mg IV, Sucralfat 3x10 mL per oral. Pasien pindah ke HCU keesokan harinya.

## Pembahasan

Penyebab secara pasti dari penyakit Multipel Sclerosis (MS) masih belum dapat diketahui, namun diperkirakan merupakan akibat dari kecenderungan genetik dan pemicu non-genetik seperti infeksi virus, metabolik, ataupun faktor lingkungan yang memicu terjadinya respon autoimun dan mengakibatkan terjadinya kerusakan sel-sel akson pada susunan saraf pusat oleh sel imun.<sup>2</sup> Salah satu teori terkemuka mengenai patogenesis dari MS adalah teori imunopatologi. Berdasarkan prinsip ini, ditemukan bahwa sel-sel sistem imun memiliki keterlibatan terhadap patogenesis MS yang mencakup:

Inflamasi yang disertai dengan kerusakan pada sawar darah otak yang dapat dilihat melalui pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) dengan pemberian zat gadolinium yang dapat dilihat pada fase-fase awal pasien dengan MS *relapsing-remitting*. Keterlibatan sel-sel B dan T, serta sel makrofag dapat terlihat pada pemeriksaan histopatologis dari lesi MS baik biopsi maupun autopsi. Ditemukan *Immunoglobulin M* dan *G* (IgM dan IgG) pada cairan serebrospinal, namun bukan di serum pada pasien MS. Sel T yang reaktif terhadap myelin ditemukan pada lesi MS dan di cairan serebrospinal serta di sirkulasi perifer.<sup>3</sup>

Terdapat empat klasifikasi atau kategori besar MS berdasarkan perjalanan penyakitnya yaitu MS *relapsing-remitting* (RRMS), MS *secondary progressive* (SPMS), MS *primary progressive* (PPMS), MS *progressive relapsing* (PRMS). RRMS merupakan jenis yang paling umum (terdapat pada 85% pasien) dan memiliki ciri khas yaitu adanya *flare-up* atau serangan akut berupa gejala-gejala neurologis yang diikuti oleh periode remisi di mana gejala membaik atau bahkan menghilang. SPMS dapat berkembang pada pasien dengan RRMS, dan progresi penyakit ini adalah perburukan dari gejala tanpa adanya

periode remisi. PPMS mempengaruhi sekitar 10% pasien dengan MS, dan gejala yang muncul akan berkembang semakin parah sejak awal mulanya penyakit. Tidak ada periode relaps ataupun remisi, namun terkadang terdapat periode stabil (*plateau*). PRMS mencakup 5% pasien dan merupakan bentuk penyakit yang langka. Penyakit ini sudah memiliki sifat progresif sejak awal muncul yang disertai dengan serangan akut serta perburukan dari gejala seiring berjalannya waktu tanpa disertai dengan periode remisi.<sup>4</sup>

MS adalah penyakit autoimun dengan patogenesis yang belum jelas. *Therapeutic Plasma Exchange* (TPE) dapat bermanfaat dengan mengeluarkan antibodi, seperti anti-mielin antibodi atau *modulating immune response*. Terdapat 4 pola imunopatologi demielinisasi dari lesi MS pada tahap awal. Tipe 1 berhubungan dengan T-sel/makrograf, tipe 2 berhubungan dengan antibodi / komplemen, tipe 3 adalah oligodendrogliopati distal dan tipe 4 degenerasi oligodendrosit. Pada MS akut yang tidak respons terhadap terapi steroid, 5–7 sesi TPE mempunyai tingkat keberhasilan 50%. Teknik yang dipakai: volume 11,5 total plasma volume, *replacement fluid* albumin, frekuensi terapi akut 5-7 kali dalam 14 hari, sedangkan untuk kronis progresif tiap minggu.<sup>5</sup>

*Therapeutic plasma exchange* (TPE) digunakan sebagai tatalaksana dari kondisi yang disebabkan oleh zat berbahaya yang terdapat di plasma darah. *Therapeutic plasma exchange* (TPE) dapat digunakan sebagai terapi primer untuk *immune thrombotic thrombocytopenic purpura* (ITTP) atau sebagai terapi pengganti contohnya pada kasus *anti-glomerular basement membrane disease*. *Therapeutic plasma exchange* (TPE) juga dapat digunakan untuk penyakit yang disebabkan oleh adanya patogen plasma darah seperti antibodi. Efisien dan pemulihan dari penyakit tersebut bergantung pada jumlah volume plasma yang diangkat dari tubuh. *Therapeutic plasma exchange* (TPE) lebih berguna dalam mengeluarkan protein intravaskular yang bergerak cepat melalui ruang intravaskular dan ekstrasvaskular.<sup>6</sup>

*Therapeutic apheresis* merupakan modalitas bagi pasien dengan berbagai macam penyakit. Menurut guideline yang ditulis oleh *The American Society for Apheresis* (ASFA), indikasi dari aferesis

dapat dibagi menjadi empat. Menurut rekomendasi, kategori indikasi dari ASFA, pada pasien dengan MS dapat dilakukan TPE. MS akut yang tidak respon terhadap steroid termasuk kategori II (terapi lini kedua baik sebagai terapi tunggal atau dikombinasi dengan terapi lainnya) dengan rekomendasi Grade 1B (*strong recommendation, moderate quality evidence*), sedangkan untuk MS kronik progresif termasuk kategori 3 (peran optimal dari terapi afersis belum ada, keputusan dibuat berdasarkan kasus per individual) dengan rekomendasi IIB (*weak recommendation, moderate quality of evidence*). Pada pasien ini terjadi serangan akut yang tidak respon terhadap terapi kortikosteroid dosis tinggi, sesuai dengan rekomendasi ASFA maka kami gunakan TPE dikombinasikan dengan kortikosteroid.<sup>6,7,8,9</sup>

## Simpulan

Sesuai imunopatofisiologi MS, terapi kortikosteoid adalah terapi utama. Tetapi pemakaian kortikosteroid jangka panjang akan menurunkan respons perbaikan MS terhadap terapi kortikosteoid. Bila hal ini terjadi, TPE dapat menjadi pilihan sebagai terapi tunggal atau dikombinasi dengan terapi lainnya untuk MS yang tidak responsif terhadap kortikosteroid.

## Daftar Pustaka

1. Luzzio C. Multiple sclerosis. Medscape. 2018 [cited 30 August 2018]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview>.
2. Bauth K, Owens GP, Bennett JL. The ins and outs of B cells in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 2015.
3. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis; 2015; *Nature Reviews: Immunology*, 15:545-558.
4. Grigoriadis N, Pesch VV, A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *European Journal of Neurology*. 2015.
5. Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, Mitchell D, Erlich HA, Murray RS, Shimonkevitz R, Sherritt M, et al. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin

- basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis.. *Nature* 1993; 362(6415): 68-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed 18 October 2018).
6. Fridey JL, Kaplan AA, Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): indications and technology, *UptoDate*, 2018 [cited October 2018]. Available from: ...
  7. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqil N, Baiogun RA, Connelly-Smith L, Delany M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice\_ evidence \_based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue; *Journal of Clinical Apheresis*, 2016; 31: 149-339.
  8. Pavenski K, Therapeutic apheresis: professional education. 2018 [cited 15 November 2018]. Available from: <https://professional.education.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/therapeutic-apheresis>.
  9. Cortese E, Chaudry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders; *American Academy of Neurology*, 2011.