

## TINJAUAN PUSTAKA

### ***Extra Corporeal CO<sub>2</sub> Removal (ECCOR); Revolusi dalam Eliminasi CO<sub>2</sub> Respirasi***

Ronggo Prakoso,<sup>1</sup> Dita Aditianingsih,<sup>2</sup> Yohanes WH George<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Siloam Kebun Jeruk Jakarta, <sup>2</sup>Rumah Sakit Umum Pusat Cipto Mangunkusumo Jakarta,

<sup>3</sup>Rumah Sakit Pondok Indah Jakarta

#### **Abstrak**

Ventilasi mekanik masih merupakan terapi suportif utama gagal napas akut untuk memperbaiki pertukaran gas. Namun data menunjukkan perburukan cedera paru dan meningkatnya mortalitas dapat terjadi akibat penerapan ventilasi mekanik yang tidak tepat. Derajat regangan paru pada akhir inspirasi mengakibatkan berpindahnya serangkaian mediator dari paru melalui sirkulasi sistemik ke organ distal (*ventilator induced lung injury*, VILI). *Extra Corporeal CO<sub>2</sub> Removal* (ECCOR) diperuntukkan mengeliminasi CO<sub>2</sub> tanpa memperbaiki oksigenasi. Pendekatan ini memungkinkan ventilasi mekanik dengan tekanan pembangkit saluran napas yang lebih rendah sambil tetap mempertahankan pertukaran gas yang adekuat, mencegah hiperkapnia dan asidosis respiratorik akibat diturunkannya ventilasi. Turunnya kebutuhan ventilasi alveolar dapat menghindari kelelahan otot napas pada kondisi eksaserbasi pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).

**Kata kunci:** Eliminasi karbondioksida, extra corporeal CO<sub>2</sub> removal, hiperkapnia, ventilator induced lung injury

#### **Abstract**

Mechanical ventilation is the main form of life support for patients with acute respiratory failure and can resolve the impairment of gas exchange alteration. But contrarily, evidence has progressively emerged suggesting that mechanical ventilation, may worsen the injured lung and may increase the mortality rate. The degree of end inspiratory lung stretch potentially result in translocation of various mediators from the lungs through the systemic circulation to peripheral organs (*ventilator-induced lung injury*, VILI). *Extra Corporeal CO<sub>2</sub> Removal* (ECCOR) is designed to remove carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) but does not provide significant oxygenation. This approach allows the delivery of mechanical ventilation with relatively low driving airway pressures while preserving sufficient gas exchange, preventing hypercapnia and respiratory acidosis due to reduced ventilation. Reducing the needs of alveolar ventilation may also interrupting the vicious cycle that leads to muscle fatigue during exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patient.

**Key words:** Carbondioxyde removal, extra corporeal CO<sub>2</sub> removal, hypercapnia, ventilator induced lung injury

## Pendahuluan

Ventilasi mekanik adalah alat penunjang hidup utama pasien gagal napas akut yang berfungsi untuk memperbaiki gangguan pertukaran gas di paru-paru. Ventilasi mekanik diharapkan mampu menciptakan cukup elastisitas, tahanan dan tekanan ambang yang dibutuhkan untuk mengirimkan volume tidal yang cukup selama inspirasi. Meskipun sangat dibutuhkan untuk menunjang hidup, ventilasi mekanik dapat memperburuk cedera paru dan meningkatkan mortalitas jika diberikan secara tidak tepat.<sup>1</sup> Cedera paru lebih lanjut terjadi apabila ventilasi mekanik yang diberikan menyebabkan regangan paru yang tidak tepat, gangguan rasio ventilasi perfusi, interaksi ventilator dan otot-otot pernapasan yang inadeguat. Gangguan rasio ventilasi-perfusi paru yang berat dapat menyebabkan hipoksemia berat, yang tidak dapat diatasi dengan ventilasi mekanik konvensional saja.<sup>2</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan alasan utama tingginya angka mortalitas (30%–50%) pada sindroma gagal napas akut (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), bukan disebabkan karena hipoksemia berat namun, kegagalan multiorgan (ginjal, jantung, hati, dll), yang disebabkan oleh perpindahan berbagai mediator dari paru melalui sirkulasi sistemik menuju organ perifer dan diperburuk oleh ventilasi mekanik (*ventilator-induced lung injury*, VILI). Penelitian acak yang dilakukan oleh *National Institutes of Health* menunjukkan penurunan mortalitas dari 39,8% menjadi 31% pada pasien yang terventilasi dengan volume tidal 6 mL/kgBB (dihitung berdasarkan taksiran berat badan) dan tekanan plateau akhir inspirasi ( $P_{plat}$ ) maksimal sebesar 30 cm H<sub>2</sub>O, daripada menggunakan volume tidal 12 mL/kgBB. Penelitian terbaru menunjukkan hiperinflasi masih terjadi kira-kira 30% dari pasien-pasien ARDS meskipun pasien-pasien ini terventilasi secara ‘benar’ menurut panduan strategi ARDS net.<sup>3</sup>

Penelitian lain menunjukkan  $P_{plat}$  secara signifikan berhubungan dengan aktivitas metabolik dan korelasinya meningkat secara tajam di atas 26–27 cm H<sub>2</sub>O, sehingga pembatasan nilai ventilasi  $P_{plat} \leq 25$  cm H<sub>2</sub>O berhubungan dengan penurunan derajat inflamasi paru akibat VILI.<sup>4</sup>

Hiperkapnia merupakan komplikasi pada 14% pasien penelitian ARDS *network* yang menggunakan strategi proteksi paru (*lung protective strategy*, LPV). Meskipun hiperkapnia bermanfaat pada pengiriman oksigen dan penurunan inflamasi, hiperkapnia juga mencederai paru melalui mekanisme immunosupresi dan gangguan perbaikan epitel paru. Hiperkapnia juga memperberat gagal jantung kanan dan tidak diharapkan pada peningkatan tekanan intrakranial. Strategi alternatifnya adalah dengan menggunakan pembuangan karbondioksida ekstrakorporeal (*extracorporeal carbon dioxide removal*, ECCOR), teknologi yang dimulai sejak empat dekade lalu namun kembali dilirik setelah terapan alat-alat baru yang dapat diproduksi secara komersial.<sup>5</sup>

## Prinsip ECCOR

ECCOR didesain untuk membuang karbondioksida (CO<sub>2</sub>), dan tidak seperti membran oksigen ekstrakorporeal (*extracorporeal membrane oxygen*, ECMO), tidak menyediakan oksigenisasi yang signifikan. Sederhananya, ECCOR terdiri atas kanul drainase yang diletakkan pada vena sentral besar, pompa, membran paru, dan kanul balik (Gambar 1). Darah dipompa melalui membran paru dan CO<sub>2</sub> dikeluarkan secara difusi. Membran paru bersifat permeabel terhadap gas namun impermeabel terhadap cairan. Aliran gas yang mengandung CO<sub>2</sub> minimal atau tanpa CO<sub>2</sub> berjalan sepanjang membran, memastikan gradien difusi yang sesuai untuk pembuangan CO<sub>2</sub>.<sup>5</sup>

Fisiologi Pembuangan Karbondioksida Selama Penggunaan Bantuan Ekstrakorporeal Penggunaan sirkuit ekstrakorporeal untuk membantu fungsi respirasi dapat dideskripsikan menggunakan ‘model kontinyu’ untuk menganalisa dan mengintegrasikan aspek teknologi (jenis pompa, karakteristik oksigenator, dan tipe kateter), aspek klinis (jenis pendekatan pembedahan), dan mekanisme fisiologis (jumlah oksigen transfer ke pasien dan jumlah karbondioksida yang dibuang dari pasien).<sup>6</sup>

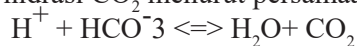
CO<sub>2</sub> yang diproduksi selama respirasi selular aerobik dipindahkan dari jaringan ke paru melalui darah menggunakan tiga cara. Sembilan puluh persen total CO<sub>2</sub> dibawa sebagai bikarbonat

**Tabel 1 Kadar serum tumor nekrosis faktor (TNF), interleukin 6 (IL-6) dan interleukin 8 (IL-8) dalam kelompok kontrol (nilai median dan 25/75 persentil)**

Sitokin	Sebelum Studi	24 jam	48 jam	72 jam
TNF (pg/mL) avECCO <sub>2</sub> -R (n=20)	19,8 (13,8–23)	20 (13,2–23,6)	15,3 (13,7–21,4)	22,5 (12,8–33,2)
Kontrol (n=15)	20,5 (14,2–26,8)	21 (13,9–48,6)	15,9 (13,6–28)	15,2 (12,7–25)
IL-6 (pg/mL) avECCO <sub>2</sub> -R (n=20)	163 (86–419)	85 (50–193) <sup>s</sup>	53 (20–109) <sup>ss</sup>	60 (35–155) <sup>s</sup>
Kontrol (n=15)	97 (84–214)	111 (52–171)	102 (58–166)	64 (18–90)
IL-8 (ng/mL) avECCO <sub>2</sub> -R (n=20)	72 (23–98)	65 (30–100)	71 (28–94)	81 (43–120)
Kontrol (n=15)	34 (23–49)	36 (24–126)	45 (29–529)	25 (17–191)

Keterangan: <sup>s</sup> p < 0,005 dibanding dengan sebelumnya. <sup>ss</sup> p < 0,001 dibanding dengan sebelumnya

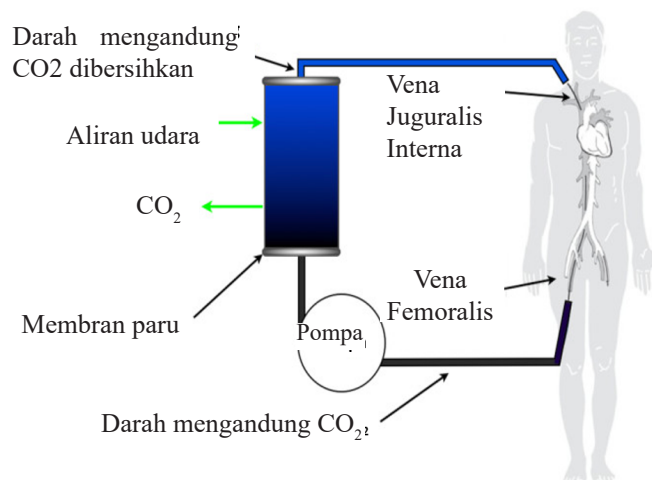
(HCO<sub>3</sub>) berasal dari disosiasi asam karbonat dan hidrasi CO<sub>2</sub> menurut persamaan berikut:<sup>2</sup>

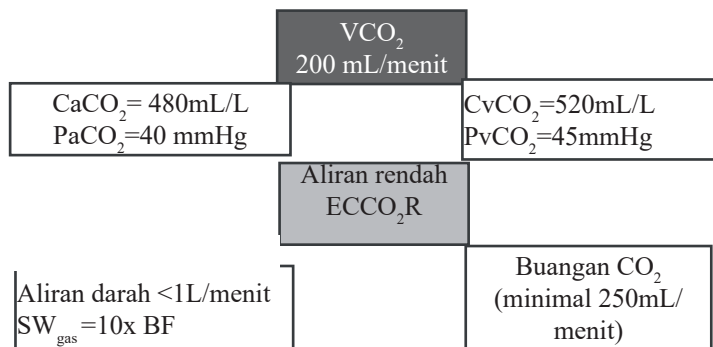


Sisanya dipindahkan sebagai CO<sub>2</sub> bebas terlarut dalam darah (5%) dan komponen karbaminik, dari interaksi CO<sub>2</sub> dan kelompok aminik protein tersirkulasi seperti hemoglobin.<sup>7</sup> Volume tampung karbondioksida darah arteri kira-kira 480 mL/L dan darah campur vena kira-kira 520 mL/L, sementara tekanan parsial CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) darah arteri 40 mmHg dan darah campur vena 45 mmHg (Gambar 2). Konsentrasi ini didapat dari jumlah CO<sub>2</sub> yang diproduksi

selama metabolisme sistemik (VCO<sub>2</sub>) yakni 200 mL/menit (dapat meningkat 30% pada kondisi patologis).

Sehingga 1 L darah mampu menampung dua kali jumlah CO<sub>2</sub> yang diproduksi metabolisme sistemik (VCO<sub>2</sub>) setiap menitnya. Oleh karena itu, memungkinkan untuk membuang 250 mL/menit CO<sub>2</sub> dengan cara memberikan 500 mL/menit darah melalui membran paru buatan. Berdasarkan perhitungan ini, membuang CO<sub>2</sub> dapat dilakukan dengan memberikan aliran darah < 1 L/menit, dan ventilasi membran paru dengan aliran gas segar (*sweep gas*) 10x nilai aliran

**Gambar 1 Diagram komponen esensial sirkuit bersihan CO<sub>2</sub> ekstrakorporeal<sup>5</sup>**



**Gambar 2** Prinsip fisiologis pembuangan karbondioksida pada ECCOR<sup>2</sup>

darah untuk mempertahankan tekanan  $\text{CO}_2$  pada kedua sisi. Hal ini mungkin dilakukan mengingat  $\text{CO}_2$  lebih mudah berdifusi melewati membran ekstrakorporeal daripada  $\text{O}_2$ .<sup>3</sup>

### Membran Paru

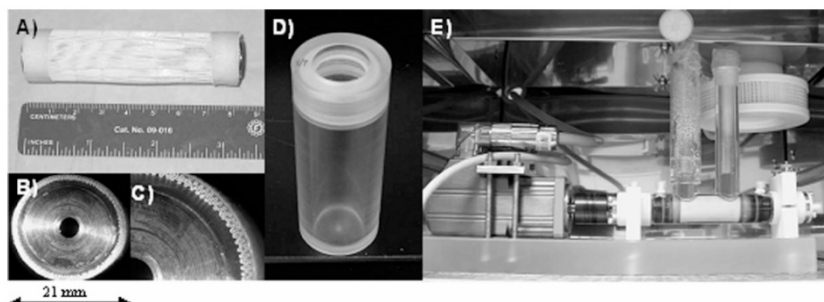
Membran paru memungkinkan terjadinya pertukaran gas ekstrakorporeal jangka panjang. Tiga faktor penting penentu jumlah gas yang melintasi membran adalah gradien difusi, waktu kontak membran-darah, dan karakteristik membran difusi.<sup>5</sup>

Gradien difusi  $\text{CO}_2$  ditentukan oleh jumlah  $\text{CO}_2$  dalam darah dan jumlah udara yang melintasi membran paru, termasuk kecepatan aliran udara. Waktu kontak membran-darah ditentukan dengan geometri membran. Membran terbuat dari serat polipropilen berongga mikro. Rongga mikro memungkinkan pertemuan darah-udara secara mikroskopik dan memungkinkan terjadinya pertukaran gas, namun juga menyebabkan

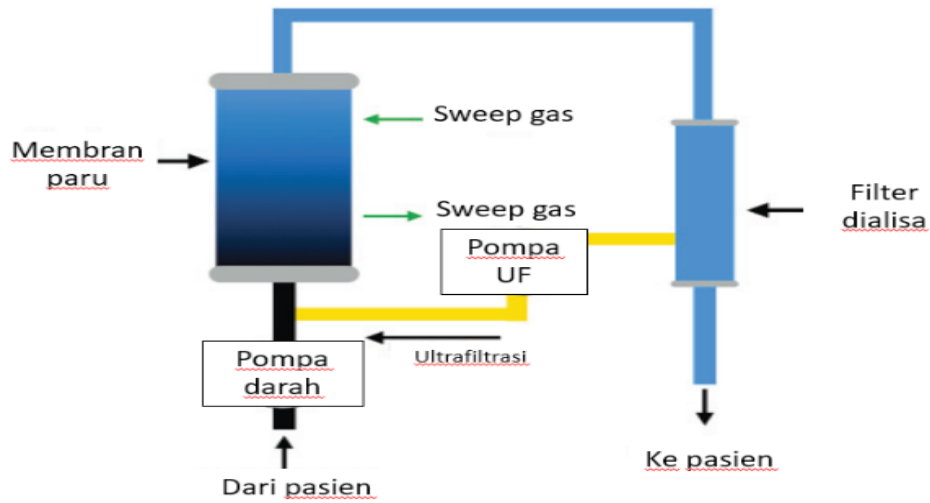
kebocoran plasma. Saat ini, digunakan poli-4-metil-1-pentana non rongga mikro (*non-microporous poly-4-methyl-1-pentene*, PMP), dengan pertukaran gas yang lebih baik, biokompatibilitas lebih baik, dan tahan terhadap kebocoran plasma. Penambahan heparin kovalen pada permukaan membran meningkatkan biokompatibilitas, dan pertukaran gas diperbaiki dengan mengatur serat menjadi lapisan kompleks dan aliran darah pada sisi luar (Gambar 3). Pengaturan ini memungkinkan aliran darah tegak lurus terhadap serat, meningkatkan perpindahan massa dengan mengurangi panjangnya jalur difusi dibanding dengan aliran paralel. Pertukaran gas adekuat dicapai membran modern dengan area permukaan 1–3  $\text{m}^2$ .<sup>5</sup>

### Pompa

Aliran darah melalui sirkuit ECCOR dicapai dengan dua cara. Pada pasien dengan tekanan arterial yang adekuat, sistem tanpa pompa dapat



**Gambar 3** Matras serat gulung dengan rongga mikro ditempatkan mengelilingi inti titanium: Ket: (A) tampak samping, (B) tampak depan dari inti, (C) tampilan diperbesar dari inti hingga ujung serat (D) Tubing dengan tudung membran bening permeable, (E) susunan biohibrid.<sup>8</sup>

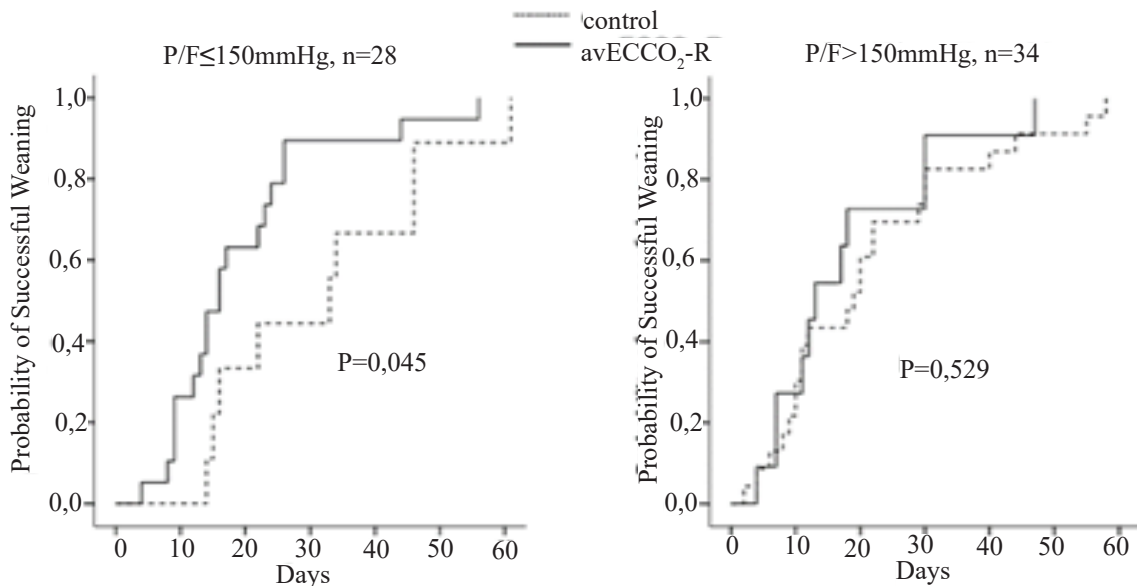


Gambar 4 Desain sirkuit dasar Decap (Hemodec, Salerno, Italy). Darah dipompa melalui membran paru secara serial dengan filter dialisa dan ultrafiltrat dikembalikan ke dalam darah sebelum ke membran. UF, ultrafiltrat.<sup>5</sup>

digunakan dimana darah didorong keluar kanula arteri dengan tekanan yang tinggi dan kembali lewat kanula vena, yang sering disebut dengan bersihan CO<sub>2</sub> arteriovena (AVCO<sub>2</sub>R). Sistem tanpa pompa menyebabkan perdarahan trauma minimal, namun sistem ini membutuhkan kanula arteri besar dan curah jantung adekuat. Sebagai alternatifnya dapat menggunakan sistem pompa mekanik.<sup>5</sup>

Alat terdahulu menggunakan pompa

peristaltik. Meskipun murah dan bisa diandalkan, pompa ini rentan menyebabkan perdarahan traumatik, contohnya hemolisis akibat kompresi dan pemanasan komponen darah. Diperkenalkannya pompa putar menjadikan sistem lebih sederhana namun efektif dan mengurangi perdarahan traumatik. Dua tipe pompa putar yang digunakan di ECCOR adalah pompa sentrifugal dan pompa diagonal. Pompa sentrifugal menggunakan alat dorong radial



berputar untuk menciptakan pusaran tenaga isap agar dapat menarik darah ke pusat pompa dan memutar darah keluar, menciptakan daya dorong sentrifugal sebagai tekanan penggerak. Pada pompa aliran diagonal, desain alat dorong merupakan campuran geometri radial dan aksial. Pompa sentrifugal cenderung membentuk tekanan tinggi dan aliran rendah, sementara pompa diagonal memproduksi aliran tinggi dan tekanan tinggi. Alat dorong dihubungkan dengan tangkai penggerak pada bantalan untuk menopang gerakan rotasional. Paparan darah terhadap bantalan menyebabkan bekuan, dan deposisi koagulasi debris pada bantalan. Desain lain menggunakan material biokompatibel untuk membuat bantalan. Pada pompa sentrifugal terbaru, alat pendorong bergantung pada medan elektromagnet, sehingga mengurangi kebutuhan tangkai penggerak atau bantalan, mengurangi panas, meminimalisasi perdarahan traumatik, dan menurunkan insidens kegagalan mekanik.<sup>5</sup>

#### Akses Kanula

Pada penelitian sebelumnya, drainase dan kanula balik diletakkan terpisah dalam vena safena. Kanul modern ditempatkan perkutaneus berdasarkan orientasi femoral-femoral atau femoral-jugular. Untuk mempertahankan aliran dan meminimalisasi perdarahan traumatik, digunakan kanula yang diperkuat kawat yang dilapisi heparin. Saat ini, telah dikembangkan kateter kanul ganda beraliran tinggi yang diperkuat kawat (*high flow, wire-reinforced double-lumen catheter*). Kateter ini diletakkan melalui vena jugular interna kanan dan ujung kanula diposisikan ke dalam vena inferior intrahepatik menggunakan panduan *ultrasound*. Ujung kanula ditempatkan sejajar dengan atrium kanan untuk meminimalisasi resirkulasi. Alat ECCOR baru memiliki kecepatan aliran setara dan kanula ganda yang juga serupa dengan praktek pada dialisa.<sup>5,9</sup>

#### Implementasi Klinis ECCOR

Penelitian klinis pertama bantuan respirasi ekstrakorporeal dipublikasi pada tahun 1979, menggunakan membran paru bergulung spiral Kolobow, pompa pemutar, dan akses vena-arterial untuk ECMO. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara terapi konvensional

dengan ECMO. Berdasarkan uji klinis acak tahun 1994, ECCOR tidak memperbaiki mortalitas. Tingkat komplikasi juga tinggi pada ECCOR. Pada 33% kasus ECCOR terpaksa dihentikan karena perdarahan dan 20% diantara mengalami bekuan. Baru-baru ini, alat baru dengan tingkat komplikasi yang lebih rendah menunjukkan peningkatan angka ketahanan hidup ketika dikombinasikan dengan ventilasi ultraprotektif. Alat ini dapat dikategorikan sebagai : a) alat arteri-vena, b) alat vena-vena, c) kateter pertukaran gas, d) dialisa respiratori.<sup>5</sup>

#### Pembuangan Karbondioksida Arterivena

AVCO<sub>2</sub>R tersedia secara komersial dengan nama Novalung (GmbH, Hechingen, Jerman). Membran paru dengan desain resistensi rendah memungkinkan terjadinya aliran darah menggunakan perbedaan tekanan darah arterivena pasien sendiri. Kanula diletakkan perkutaneus di arteri dan vena femoral. Sistem yang serupa dikembangkan di Amerika Serikat menggunakan *Affinity NT* (Medtronic, Minneapolis MN). Sistem tanpa pompa ini membutuhkan gradien tekanan arterivena  $\geq 60$  mmHg, yang kurang sesuai untuk pasien dengan hemodinamik tidak stabil. Selain itu, diameter kanulasi arteri yang besar dapat menyebabkan iskemia distal. Menghitung diameter arteri dengan *ultrasound* dan memilih diameter kanula yang besarnya tidak lebih dari 70% diameter lumen dapat menghindari risiko ini. AVCO<sub>2</sub>R berhasil digunakan untuk memfasilitasi LPV pada pasien ARDS, asma berat, dan perantara ke transplantasi paru-paru.<sup>5,10</sup>

#### Pembuangan Karbondioksida Vena-vena

Pembuangan karbondioksida vena-vena (VVCO<sub>2</sub>R) memerlukan pompa mekanik untuk mendorong darah ke dalam sirkuit. Dibedakan berdasarkan apakah pompa dan membran paru dijadikan satu piranti atau piranti terpisah. Ketika komponen terpisah yang digunakan, sirkuitnya dipersiapkan sebagaimana tertera pada Gambar 1. Sirkuit ini lebih kompleks, sering kali membutuhkan kecepatan aliran  $>1$  L/menit dan mungkin membutuhkan kerjasama multidisiplin. Pada perkembangannya ECCOR disederhanakan dimana pompa dan membran paru dikombinasikan menjadi satu piranti.<sup>5</sup>

### iLa Active

Alat iLa Active ini menempatkan Novalung, dan pompa aliran diagonal dalam satu piranti. Pada kecepatan aliran darah tertinggi, alat ini dapat berfungsi sebagai vena-vena ECMO. Secara konsep, ini merupakan metode paling sederhana saat melakukan ECCOR pada sebuah piranti. Meskipun tidak menghasilkan keuntungan khusus dibandingkan piranti terpisah, pompanya didesain untuk menjamin aliran dalam rentang kecepatan aliran yang besar.<sup>5</sup>

#### Decap/decapsmart

Sistem *decap* (Hemodec, Salerno, Itali), menggunakan membran paru bersamaan dengan filter hemodialisa dan pompa aliran diagonal (Gambar 4). Filter hemodialisa memiliki dua fungsi terkait dengan pembuangan CO<sub>2</sub>. Pertama, filter ini mengurangi pembentukan gelembung dengan meningkatkan resistensi dalam membran paru. Kedua, ultrafiltrat dari filter dikembalikan ke aliran darah sebelum masukan aliran dari membran paru. Karena ultrafiltrat mengandung CO<sub>2</sub> terlarut, resirkulasi dengan cara ini memungkinkan penambahan bersih CO<sub>2</sub> dengan cara memperbesar kecepatan aliran melalui membran paru dari pasien. Sehingga membran paru yang lebih kecil bisa digunakan (0,3–1,35 m<sup>2</sup>) dengan aliran kecepatan lebih rendah (<500mL/menit) daripada ECCOR konvensional, sehingga antikoagulan yang dibutuhkan setara dengan hemodialisa vena-vena kontinu. Alat *decap* telah berhasil diterapkan pada dewasa dan anak.<sup>5</sup>

### Hemolung

Hemolung (*Alung Technologies*, Pittsburgh, USA) merupakan alat terbaru pada sistem ECCOR. Membran paru dan pompa sentrifugal dikombinasikan sebagai satu unit. Area tengah memiliki pusat pemutar yang mempercepat aliran darah melalui gabungan serat statis disekitarnya (pencampuran aktif). Pusat pemutar mengganggu pola aliran darah pada membran serat, mengurangi resistensi difusi dan meningkatkan penukaran gas. Hasilnya bersih CO<sub>2</sub> lebih efisien pada permukaan membran yang lebih kecil dan aliran darah antara 400–600 mL/menit, yang memungkinkan penggunaan kateter kanul ganda yang lebih kecil. Dengan

area permukaan membran yang lebih kecil akan menurunkan kebutuhan antikoagulan. Hemolung memungkinkan 50% reduksi ventilasi per menit pada penelitian hewan coba dan saat ini berhasil diterapkan pada lima kasus serial pada pasien dewasa.<sup>5</sup>

### Kateter Pertukaran Gas

Satu jenis yang telah digunakan secara klinis yaitu IVOX, alat oksigenerator intra vena kava dan pembuang karbondioksida di vena kava, dengan diameter <15 mm. Kateter intrakorporeal menarik secara konsep karena kateter ini terpapar 2–3 L/menit aliran darah sehingga bersih CO<sub>2</sub> dapat tidak terbatas. IVOX didesain untuk oksigenasi dan pembuangan CO<sub>2</sub>. Serat membran yang berkerut tersusun spiral memaksimalkan pertukaran gas dan menimbulkan gangguan pola aliran darah melewati membran. Gangguan aliran ini menciptakan kecepatan konveksitas menuju permukaan serat sehingga mengurangi resistensi difusi. Permukaan membran IVOX berkisar 0,2–0,5 m<sup>2</sup> dan aliran gas diatur dengan tekanan negatif. Suatu fitur keamanan yang penting pada alat intrakorporeal dimana tidak ada lagi kesempatan untuk mencegah emboli udara jika membran rusak.<sup>5</sup>

Pada penelitian hewan coba, IVOX secara konsisten membuang 40 mL/menit CO<sub>2</sub>, namun pengiriman oksigen kurang bisa diandalkan. Hasil klinis IVOX bervariasi, namun secara keseluruhan pertukaran gas terbatas dan tingginya tingkat komplikasi perdarahan dan trombosis. Dialisa respiratori

Pada tahun 1980 dilakukan beberapa eksperimen hewan coba menggunakan dialisa untuk membuang CO<sub>2</sub> dalam bentuk bikarbonat. Pendekatan ini menjanjikan karena CO<sub>2</sub> ditransportasikan ke dalam bentuk bikarbonat yang bergerak bebas dalam membran dialisa. Hemodialisa konvensional menggunakan dialisat yang mengandung bikarbonat untuk memperbaiki asidosis metabolik yang terjadi saat gagal ginjal, namun dialisat tanpa bikarbonat dapat membuang cukup CO<sub>2</sub> untuk menggantikan ventilasi paru pada anjing. Saat ini, dialisa respiratori terbatas akibat ketidakmampuan mempertahankan konsentrasi elektrolit dan mengontrol pH saat membuang bikarbonat. Penambahan cairan,

asidosis hiperkloremik, hemolisa, aritmia jantung, dan pengaturan asam-basa masih menjadi kendala penggunaan jangka panjang.<sup>5</sup>

Baru-baru ini hemofiltrasi telah digunakan untuk membuang bikarbonat. Satu kelompok menggunakan natrium hidroksida dalam cairan pengganti pascafiltrasi dan memepertahankan pH dan CO<sub>2</sub> dalam kisaran fisiologis selama 18 jam pada domba yang dibuat hipoventilasi. Namun, terjadi asidosis hiperkloremik dan untuk membuang CO<sub>2</sub> tetap dibutuhkan aliran darah melebihi 500 mL/menit. Kelompok lain membuang bikarbonat menggunakan cairan pengganti prefiltrasi mengandung THAM. Kadar CO<sub>2</sub> fisiologis dan pH dipertahankan selama 1,5 jam namun tidak diketahui apakah THAM memiliki masalah penggunaan jangka panjang sebagaimana yang terlihat pada model hemodialisa. Dialisa respirasi lebih menjanjikan hasil yang lebih baik jika permasalahan gangguan elektrolit dan asam basa dapat teratasi.<sup>5</sup>

Penggunaan Klinis ECCOR pada Sindrom Respirasi Distress Akut (ARDS) Sejak konsep ARDS diperkenalkan pada tahun 1967, definisi telah menjadi perdebatan panjang. Definisi yang ditawarkan oleh *European Society of Intensive Care Medicine* di Berlin pada tahun 2011 merupakan konsensus terkini. Berdasarkan definisi ini, ARDS berat memiliki angka kematian yang tinggi (45%).<sup>11</sup>

Walaupun inflamasi awalnya dipicu oleh faktor penyebab, penggunaan ventilasi mekanik untuk mengatasi ARDS dapat memperburuk ARDS itu sendiri. Konsep cedera paru yang dicetuskan oleh ventilator telah diperkenalkan, dimana tekanan tinggi alveolus atau ekspansi alveolus yang berlebihan dianggap mencetuskan cedera tersebut.<sup>11,12</sup>

Pada beberapa serial kasus, dimana ECMO dapat secara dramatis mengurangi kebutuhan aliran inspirasi (dari 15–20 L/menit menjadi 0,7–1,5 L/menit) ketika pasien menjalani ventilasi mekanik konvensional, menjadi tonggak untuk ventilasi mekanik ultraprotektif dalam mencegah VILI. Sebuah penelitian melaporkan pengalaman klinis pertama yang terkumpulkan secara sistematis tentang penggunaan ECCOR pada pasien ARDS berat dengan mortalitas lebih rendah (52%) dibandingkan dengan penelitian

oleh *National Institutes of Health* (NIH). Ventilasi mekanik dibatasi pada 3–5 usaha napas tiap menit dengan tekanan inspirasi puncak <35–45 cmH<sub>2</sub>O, PEEP berkisar antara 15–25 cm H<sub>2</sub>O. Pembuangan karbondioksida dilakukan menggunakan pintas vena-vena yang digerakkan pompa, memungkinkan aliran darah melewati membran paru buatan (luas total area membran 9 m<sup>2</sup>). Aliran darah ekstrakorporeal ditingkatkan secara progresif dari 200 menjadi 300 mL/menit pada aliran ruman (20%–30% curah jantung).<sup>13</sup> Meskipun tingkat mortalitas lebih rendah dari dugaan, namun belum ada penelitian uji acak klinis. Pada studi observasional dari 23 pasien ARDS berat, sebuah penelitian melaporkan 52% mortalitas pada pasien dengan ARDS berat yang ditangani dengan ECMO aliran rendah dan 5 napas konvensional ventilasi mekanik. Strategi ECLS mengurangi pCO<sub>2</sub> dari 56 menjadi 41 mmHg (p<0.0001) dan tidal volume dari 730 menjadi 284 mL. Sebagai catatan, 4 dari 23 pasien meninggal saat ECMO karena komplikasi pendarahan mayor dan 8% karena problem vaskular perifer.<sup>7</sup>

Setahun kemudian, Morris dkk melakukan penelitian uji klinis acak satu senter, dimana 40 pasien ARDS berat dirandomisasi untuk menerima ventilasi mekanik konvensional atau ventilasi rasio inversi dan ECMO. Tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat kesintasan (42% pada kelompok konvensional vs 32% pada ECMO) yang ditunjukkan pada penelitian ini. Penelitian ini menekankan pada berbagai episode pendarahan berat pada 10 pasien (48%) yang menyebabkan penghentian ECLS pada 7 pasien (33%) dan diperlukannya antikoagulan dengan komplikasi pendarahan.<sup>6,7,12</sup>

Konsep ventilasi mekanik ultraprotektif terus dikembangkan berdasarkan dua observasi baru. Pertama, penelitian pada ARDSnet tegas menunjukkan pengurangan 10% mortalitas pada pasien ARDS dengan tekanan plateau terbatas <30 cmH<sub>2</sub>O. Namun, penelitian terbaru menunjukkan pasien yang memiliki kompartemen non aerasi lebih besar, yang ditunjukkan pada CT paru, mungkin masih mengalami distensi paru berlebihan dengan tekanan plateau (P<sub>plat</sub>) <30 cmH<sub>2</sub>O. Akhirnya, meskipun terdapat hubungan antara penurunan mortalitas dengan penurunan

$P_{plat}$  dari tinggi ke rendah, ambang aman  $P_{plat}$  belum ditentukan.<sup>24</sup> Kedua, alat ECCOR yang lebih sederhana dan kurang invasif tersedia secara komersial untuk membantu ventilasi mekanik konvensional meminimalisasi VILI tanpa risiko yang berhubungan dengan tindakan invasif pada ECMO.

Sebuah penelitian menunjukkan asidosis respiratorik berat berasal dari reduksi tidal volume untuk membatasi risiko VILI dapat diimbangi dengan alat ECLS yang minimal invasif yang terdiri dari modifikasi mesin hemodialisa VV kontinu (Decap, Hemodec Ltd., Salerno/Campania, Italy). Aliran darah melalui kateter kanul ganda dan pompa pemutar nonoklusif masuk ke dalam membran oksigenator (total permukaan membran 0,33 m<sup>2</sup>). Pada penelitian kohort 32 pasien dengan ARDS, pasien dengan  $P_{plat}$  antara 28–30 cm H<sub>2</sub>O, meskipun sudah memiliki volume tidal 6 mL/kgBB, dilanjutkan reduksi tidal volume yang lebih jauh untuk mencapai  $P_{plat}$  25 cm H<sub>2</sub>O. Asidosis respiratorik (pH 7,25) mengikuti reduksi tidal volume (dari 6 sampai 4 mL/kgBB) diatasi dengan Decap selama 72 jam. Menariknya, pasien yang ditangani dengan ECLS memiliki tanda hiperinflasi pada CT scan dan inflamasi pulmonal yang lebih rendah.<sup>7,14</sup>

Seorang peneliti mengevaluasi apakah tidal volume 3 mL/kgBB meningkatkan proteksi paru. Pada kelompok yang mendapatkan terapi, pasien ARDS diventilasi menggunakan tidal volume 3 mL/kgBB dan bantuan PECLA untuk menghilangkan asidosis respiratorik. Pada kelompok kontrol, pasien diventilasi mengikuti strategi ARDSnet (6 mL/kgBB) tanpa alat ekstrakorporeal. Keluaran primernya (jumlah hari bebas ventilator pada hari ke 30 dan 60) tidak berbeda antara kedua kelompok.

Tabel 1. Kadar serum tumor nekrosis faktor (TNF), interleukin 6 (IL-6) dan interleukin 8 (IL-8) dalam kelompok kontrol (nilai median dan 25/75 persentil)<sup>13</sup>

Sayangnya penelitian dihentikan setelah 3 tahun, setelah 79 dari 106 pasien direkrut. Meskipun demikian, analisa post hoc menunjukkan pasien dengan hipoksemia berat (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> <150) mengalami perbaikan jumlah hari bebas ventilator dibanding kontrol

dan pelepasan sitokin yang lebih rendah seperti ditunjukkan pada tabel 1 dan gambar 5.<sup>13</sup>

### Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) mewakili penyebab kematian ketiga terbanyak di Amerika Serikat dan kegagalan respiratorik hiperkapnik memperburuk prognosis dan meningkatkan kematian. Hiperinflasi dinamik (akibat lebih singkatnya waktu ekspirasi) dan limitasi aliran ekspirasi (akibat kompresi pada saluran udara kecil) berkontribusi pada peningkatan kadar PEEPi, yang kemudian menyebabkan kelelahan otot.<sup>2</sup>

Ventilasi tekanan positif noninvasif (*Noninvasive positive pressure ventilation*, (NIPPV) merupakan terapi utama suportif saat pasien PPOK mengalami eksaserbasi akut. Kenyataannya, NIPPV menurunkan kerja napas elastik yang berlipat akibat timbulnya PEEP. Namun NIPPV gagal pada 25–50% pasien PPOK, yang kemudian diterapi dengan ventilasi tekanan positif invasif dan berakibat buruk pada tingkat kesintasan rumah sakit.<sup>7,15</sup>

Baru-baru ini, teknik ECCOR minimal invasif telah diperkenalkan sebagai terapi suportif pada pasien PPOK dengan eksaserbasi akut yang mengalami kegagalan dengan NIPPV. Bahkan, ECCOR dapat mengurangi kebutuhan ventilasi alveolar yang bisa memutuskan lingkaran setan penyebab kelelahan otot saat eksaserbasi akut.<sup>2</sup> Pada sebuah penelitian konsep ditunjukkan keamanan dan efikasi terapi ECCOR ketika diterapkan pada pasien kohort PPOK dari 6 ICU, pada berbagai tahapan penyakitnya. Terapi ECCOR memperbaiki tingkat ketergantungan ventilasi mekanik invasif maupun non invasif. Menariknya, terapi ini juga mencegah intubasi pada semua pasien yang mengalami kegagalan NIV. Terapi tercapai dengan aliran darah melalui sistem sebesar 117 dan 587 mL/menit (standar deviasi rata-rata 430,5 ± 73,7 mL/menit) dan klirens CO<sub>2</sub> berkisar antara 14 dan 121 mL/menit (rata-rata ± SD 82,0 ± 16,3 mL/min). Tingkat komplikasi setara dengan kelompok observasi yang mendapatkan kateterisasi vena sentral.<sup>16</sup>

Strategi yang serupa adalah objek penelitian observasional studi Italia fase II (ECCOR in COPD

Exacerbation— DECOPD, NCT01422681), dimana para peneliti bertujuan mengevaluasi efikasi ECCOR (Decap) dalam mengurangi tingkat intubasi atau durasi ventilasi mekanik invasif pada pasien PPOK, baik yang diterapi dengan NIV atau ventilasi mekanik invasif. Hasilnya akan ditunggu untuk mengkonfirmasi efikasi strategi ECCOR invasif pada PPOK eksaserbasi akut.<sup>17</sup>

### Jembatan Menuju Transplantasi Paru

Transplantasi paru merupakan satu-satunya terapi pada penyakit paru stadium terminal. Kekurangan organ donor merupakan masalah yang mempanjang daftar tunggu transplantasi paru dan waktu ventilasi mekanik akibat perkembangan penyakit yang mendasarinya ataupun komplikasi infeksi paru. Lebih dari itu, ventilasi mekanik bisa memperburuk kerusakan awal paru dan menyebabkan disfungsi multiorgan, kondisi klinis yang tidak stabil untuk transplantasi paru (penyakitnya terlalu berat untuk bisa dilakukan transplantasi).<sup>2</sup>

Teknik ECLS (baik sistem ECCOR maupun ECMO) diperkenalkan untuk menangani pasien yang menjadi kandidat transplantasi paru yang mengalami kegagalan fungsi paru ( $PCO_2 > 80$  mm Hg dan  $P/F < 80$ ) dan sepenuhnya bergantung pada ventilasi mekanik (*weaning* yang memanjang pada penggunaan ventilasi mekanik, tingginya PEEP, dan fraksi oksigen inspirasi). Pada laporan terkini, alat ECCOR beraliran rendah disetujui sebagai metode sederhana dan efisien yang dapat digunakan pada pasien dengan hipoksia ringan dan hiperkapnia berat refrakter terhadap ventilasi mekanik. Seorang peneliti melaporkan pengalamannya menggunakan bantuan vena-vena ekstrakorporeal pada disfungsi graft primer setelah transplantasi paru dengan hasil terkendalinya asidosis respiratorik, menurunkan  $PaCO_2$ , dan reduksi dari bantuan ventilasi.<sup>18</sup>

### Komplikasi Bantuan ECCOR

Alat PECLA merupakan bypass arteri-vena menggunakan tekanan arteri sebagai tekanan pendorong aliran darah melalui membran paru. Alat ini memiliki keuntungan menggunakan kanula dan alat berlapis heparin sehingga hanya membutuhkan regimen antikoagulan yang serupa dengan pencegahan trombosis vena dalam.<sup>2</sup>

Meskipun demikian, kanulasi arterial menempatkan pasien pada risiko komplikasi mayor. Bahkan pada publikasi pengalaman klinis retrospektif pada tahun 2006 melaporkan adanya kejadian malfungsi sebesar 24,4%. Insidens komplikasi kebanyakan karena iskemia ekstremitas bawah, selain perdarahan saat kanulasi dan pembentukan hematoma di tempat penyuntikan.

Sistem ECCOR yang baru memiliki komplikasi yang lebih ringan, karena sistem ini kurang invasif. Dalam sebuah penelitian prospektif pada pasien dengan ARDS, tidak ditemukan komplikasi yang terkait pasien. Bekuan pada membran ditemukan pada tiga pasien, namun tidak dijumpai keperluan tambahan transfusi. Lebih dari itu, pada penelitian kohor 20 pasien PPOK yang ditangani dengan sistem ECCOR (*Hemolung, ALung Technologies, Pittsburgh, PA*), terjadi satu kematian akibat perdarahan internal karena perforasi pembuluh darah, meskipun hal ini tidak berkaitan langsung dengan penggunaan alat. Sebagai tambahan, trombositopenia akibat heparin digambarkan sebagai efek samping yang lebih sering ditemukan meskipun ini tidak berkaitan dengan perdarahan yang signifikan secara klinis.<sup>2</sup>

### Penggunaan ECCOR di Masa Mendatang

Pembuangan karbondioksida secara kuantitatif mungkin dikerjakan menggunakan strategi ECCOR. Uji klinis acak *Xtravent* dan uji klinis tidak acak yang terbaru menunjukkan ventilasi dengan volume tidal yang sangat rendah mungkin dilakukan dan cukup aman dengan ECCOR. Penelitian terbaru menunjukkan penurunan sitokin inflamasi dan peningkatan kualitas keluaran sebagai konsekuensi dari ventilasi volume tidal yang lebih rendah. Sebagai tambahan, pada situasi klinis, dimana asidosis respiratorik dan metabolik bisa terjadi bersamaan, kendali terhadap asidosis mungkin diperlukan pada pasien yang intoleran asidemia, contohnya pada trauma kepala. Ini merupakan hal yang penting untuk menentukan desain uji klinis pada penelitian ECCOR di masa mendatang dimana tujuan primer adalah membatasi cedera akibat ventilasi daripada menetralkan asidosis respiratorik.<sup>19</sup>

Waktu optimal penggunaan ECCOR masih

belum jelas, meskipun penelitian analisa retrospektif menunjukkan periode ventilasi mekanik yang lebih singkat (3 vs 5 hari) sebelum penggunaan ECCOR berkaitan dengan perbaikan tingkat kematian. Satu kelompok menggunakan ECCOR sebagai strategi penyelamatan setelah penggunaan ventilasi yang berkepanjangan ( $9,9 \pm 6,2$  hari) dan tingkat mortalitas cukup tinggi pada kelompok ini (75%).

Suatu penelitian menunjukkan penambahan membran oksigenator dalam sirkuit CRRT, pada pasien dengan ARDS dan cedera ginjal akut, cukup aman dan membuang CO<sub>2</sub> ekstrakorporeal secara efisien dengan pengurangan PaCO<sub>2</sub> sebesar 21%. Terapi kombinasi ini memungkinkan ventilasi mekanik dengan penurunan volume tidal bersama-sama dengan purifikasi darah selama periode 72 jam. Koreksi asidosis respiratorik berhubungan dengan perbaikan hemodinamik yang cepat, kemudian menyebabkan penurunan kebutuhan norepinefrin.

## Simpulan

Perbaikan teknologi ECCOR memperluas penggunaannya. Alat ECCOR yang sederhana dan efisien membutuhkan aliran darah lebih rendah dan akses kanula lebih kecil. Ini memungkinkan ECCOR aliran rendah bisa digunakan, aman, dan efisien. Alat ini memfasilitasi strategi ventilasi mekanik ultraprotektif untuk menurunkan volume tidal dan mempertahankan  $P_{plat} < 25$  cm H<sub>2</sub>O. Pendekatan ini memungkinkan pengiriman ventilasi mekanik dengan tekanan saluran napas relatif rendah ketika mempertahankan pertukaran gas yang cukup dan mencegah hiperkapnia dan asidosis respiratorik akibat penurunan ventilasi. Penelitian terbaru menyediakan rasionalisasi secara fisiologis dan klinis untuk melakukan pembuktian apakah ventilasi mekanik ultraprotektif memperbaiki keluaran klinis.

Alat ECCOR disebut sebagai “terapi sulih paru” serupa dengan terapi sulih ginjal. Teknologi ini merevolusi pengelolaan gagal napas akut maupun kronik, baik sebagai jembatan menuju penyembuhan, transplantasi, maupun terapi destinasi murni. Desain baru seperti Decap, bisa melakukan dua tujuan bantuan ginjal dan ECCOR

pada perangkat yang sama sehingga memudahkan untuk diaplikasikan dalam kegiatan sehari-hari.

## Daftar Pustaka

1. Platakis M, Hubmayr RD. The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4:373–85.
2. Fanelli V, Costamagna A, Ranieri VM. Extracorporeal Support for Severe Acute Respiratory Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35(04): 519-527.
3. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, dkk. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:160-6.
4. Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, dkk. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1193–9.
5. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care.* 2012;16:232–41.
6. Terragni P, Maiolo G, Ranieri VM. Role and potentials of low-flow CO removal system in mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:93–8
7. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis.* 2013;5(3):326–34.
8. Polk A, Maul TM, McKeel DT, Snyder TA, Lehocky CA, Pitt B, dkk. A Biohybrid Artificial Lung Prototype With Active Mixing of Endothelialized Microporous Hollow Fibers. *Biotechnol Bioeng.* 2010 June 15; 106(3): 490–500.
9. Nolan H, Wang D, Zwischenberger JB. Artificial lung basics; Fundamental challenges, alternative designs and future innovations. *Organogenesis.* 2011;7(1)23–7
10. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C,

- Pfeifer M, Schmid FX, dkk. A new Pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med.* 2006;34:1372–7.
11. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, dkk. Definition Task Force ARDS. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307:2526–33.
  12. Aokage T, Palmer K, Ichiba S, Takeda S. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Intens Care.* 2015;3:17–24.
  13. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Muller T, Staudinger T, Brederlau J, dkk. Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  mL/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 mL/kg) in severe 1232 ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intens Care Med.* 2013;39(5):847–56.
  14. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, dkk. Tidal volume lower than 6 mL/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology.* 2009;111(4):826–85.
  15. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, dkk. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):152–9.
  16. Burki NK, Mani RK, Herth FJF, Schmidt W, Teschler H, Bonin F, dkk. A novel extracorporeal CO<sub>2</sub> removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest.* 2013;143(3):678–86.
  17. Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, Agerstrand CL, Thomashow BM, Bacchetta M, dkk. Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(4):307–314.
  18. Ruberto F, Bergantino B, MC Testa, D'Arena C, Zullino V, Congi P, dkk. Low-flow veno-venous extracorporeal CO<sub>2</sub> removal: first clinical experience in lung transplant recipients. *J Artif Organs.* 2014;37(12):911–7.
  19. Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davis A, Brett SJ, McAuley DF, dkk. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Critic Care.* 2014;18:222–32.