

TINJAUAN PUSTAKA

Diagnosis dan Tatalaksana ARDS

Ramacandra Rakhmatullah, Reza Widiyanto Sudjud

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) mempengaruhi sekitar 200.000 pasien setiap tahunnya di Amerika Serikat, mengakibatkan hampir 75.000 kematian. Angka mortalitas yang cukup tinggi menunjukkan bahwa ARDS kurang terdiagnosis sehingga mengalami penundaan terapi. Tinjauan pustaka ini disusun untuk memahami diagnosis ARDS berikut perkembangan tatalaksananya. Penegakan diagnosis disesuaikan dengan konsensus definisi ARDS Berlin 2012. Penerapan definisi Berlin pada beberapa negara berkembang yang memiliki keterbatasan fasilitas menyebabkan ARDS kurang terdiagnosis. Alternatif penegakan diagnosis muncul dari studi Kigali yang menggabungkan definisi *American-European Consensus Conference (AECC)* 1994 dan definisi Berlin 2012. Fokus utama penegakan diagnosis tetap pada empat gejala klinis yaitu onset gagal nafas yang berhubungan dengan perburukan klinis pasien, edema paru selain karena sebab hidrostatik, temuan foto toraks, dan tingkat hipoksemia. Terapi utama dari ARDS adalah mengatasi hipoksemia diikuti dengan identifikasi dan terapi penyebab ARDS. Terapi hipoksemia menggunakan prinsip *lung protective strategy* untuk mencegah VILI (*Ventilator Induced Lung Injury*). Terapi selanjutnya bersifat suportif dan farmakologis yang bertujuan untuk meningkatkan pengiriman oksigen dan menurunkan konsumsi oksigen. Terapi cairan konservatif juga penting dilaksanakan untuk mencegah keseimbangan cairan positif. Kecepatan dalam menegakkan diagnosis dan ketepatan memberikan terapi sangat mempengaruhi *outcome* dan prognosis. Penelitian lebih lanjut tentang ARDS masih diperlukan.

Kata kunci: ARDS; diagnosis; terapi

Diagnosis and Management of ARDS

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) affects approximately 200.000 patients each year in the United States, resulting in nearly 75.000 deaths annually. Despite the high mortality rate, ARDS was often underdiagnosed resulting in delay of therapy. This review describes the diagnosis of ARDS and management advances. The diagnosis of ARDS follows the 2012 Berlin definition of ARDS. The Berlin definition is not suitable in developing countries where resources are limited. An alternative definition for ARDS emerged from the Kigali study that combined the AECC definition (1994) and the Berlin definition (2012). There are four main clinical features for diagnosing ARDS, the onset of respiratory failure in relation to the inciting event, non-hydrostatic origin of pulmonary edema, chest radiograph findings, and degree of hypoxemia. The main therapy of ARDS is to overcome hypoxemia followed by the identification and treatment of the underlying cause. Hypoxemia therapy uses lung protective strategy to prevent VILI. Further therapy includes supportive and pharmacologic therapy that focused on increasing oxygen delivery and decreasing oxygen consumption. A conservative fluid therapy is also important to prevent positive fluid balance. Early diagnosis and therapy greatly influence the outcome and prognosis of ARDS. Further studies of ARDS are still needed.

Key words: ARDS, diagnosis, therapy

Korespondensi: Ramacandra Rakhmatullah., dr., SpAn, SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum Karsa Husada Bandung. Jl. Achmad Yani No 10-13 Batu Email macan_aum@yahoo.com

Pendahuluan

Tahun 1967 Ashbaugh dan kolega mendeskripsikan 12 pasien dewasa dengan takipnea, hipoksemia refrakter, dan opasitas difus pada foto thoraks setelah infeksi atau trauma. Tujuh pasien meninggal (mortalitas 60%). Membran hialin prominen terlihat pada rongga alveolar paru pada 6 dari 7 pasien yang meninggal. Penemuan tersebut spesifik untuk sindrom distres napas pada neonatus pada saat itu, maka diusulkanlah istilah sindrom distres napas dewasa / *adult*, yang selanjutnya diganti akut / *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).^{1,2} ARDS mempengaruhi sekitar 200.000 pasien setiap tahun di Amerika Serikat, menyebabkan hampir 75.000 kematian setiap tahun. Mortalitas akibat ARDS berkisar antara 35% sampai 46%. Pasien yang hidup dapat mengalami morbiditas fisik, neuropsikiatrik, dan neurokognitif yang berat dan persisten, serta menyebabkan gangguan kualitas hidup yang signifikan sampai 5 tahun setelah pasien sembuh dari ARDS.³

ARDS banyak kurang terdiagnosis, studi Bellani dan kolega menunjukkan bahwa klinisi mengenali 60,2% saja pasien dengan ARDS. Pengenalan ARDS ringan oleh klinisi berkisar antara 51,3% (95% CI, 47,5%-55%) dan 78,5% untuk ARDS berat (95% CI, 74,8%-81,8%). Pengenalan klinisi jika sepenuhnya menggunakan kriteria ARDS Berlin hanya 34% (95% CI, 32%-36%) saja, sehingga tampak bahwa diagnosis ARDS seringkali tertunda.⁴ Tertundanya diagnosis dan penatalaksanaan semakin meningkatkan morbiditas dan mortalitas dari ARDS. Diagnosis dan tatalaksana yang tepat dapat memperbaiki prognosis dan menurunkan mortalitas akibat ARDS.

Definisi dan Diagnosis

ARDS di kenal dengan banyak nama lain, yaitu *shock lung*, *Da Nan lung* (dari perang Vietnam), *stiff-lung syndrome*, *leaky capillary pulmonary edema*, *noncardiogenic pulmonary edema*, *acute lung injury*, *adult respiratory distress syndrome*, sampai dengan yang terbaru adalah *acute respiratory distress syndrome* atau ARDS. Pada fase akut ARDS, tampak gambaran morfologis

kerusakan alveoli yang difus. Tidak ada dari nama-nama di atas yang memberikan informasi mengenai makna utama penyakit ini, yaitu cedera paru inflamatorik difus.^{2,3}

Setelah tahun 1967, beberapa definisi diajukan tetapi yang disepakati bersama pertama kali adalah definisi dari *American-European Consensus Conference* (AECC) pada tahun 1994. AECC mendefinisikan ARDS sebagai hipoksemia akut dengan infiltrat bilateral pada foto toraks (Gambar 1), tanpa tanda klinis hipertensi atrium kiri (atau *pulmonary artery wedge pressure* ≤ 18 mmHg). Derajat hipoksemia dinilai dengan rasio dari tekanan parsial oksigen arterial (PaO_2) terhadap fraksi oksigen inspirasi (FiO_2). Diagnosis ARDS tegak apabila nilai $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ adalah 200 mmHg atau lebih rendah. Dikenalkan pula istilah *Acute lung injury* (ALI) pada definisi AECC ini yaitu kondisi hipoksemia yang lebih ringan (nilai $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg).^{1,3}

Setelah digunakan secara luas, muncul beberapa keterbatasan definisi AECC. Antara lain, kurangnya kriteria untuk onset cedera atau penyakit yang diduga menyebabkan ARDS, penggunaan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tidak memiliki spesifikasi terhadap setting ventilator tertentu yang dapat mempengaruhi pengukuran (misalnya, *positive end-expiratory pressure* [PEEP] tinggi, yang dapat meningkatkan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), reliabilitas antar pengamat yang buruk dalam menilai foto toraks, dan kesulitan dalam mengeksklusi *overload* cairan atau gagal jantung kongestif sebagai penyebab utama gagal napas. Mengetahui keterbatasan-keterbatasan definisi AECC, *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) menyelenggarakan pertemuan internasional untuk merevisi definisi ARDS dan menghasilkan definisi Berlin 2012 yang juga didukung oleh *American Thoracic Society* (ATS) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM).^{3,5} Definisi Berlin dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1.

Penerapan definisi Berlin di negara-negara berpenghasilan rendah belum sesuai karena keterbatasan sumber daya untuk pemeriksaan radiologi, analisis gas darah, dan ventilasi mekanik. Maka berkembanglah modifikasi definisi Berlin untuk mendefinisikan ARDS yaitu Kigali ARDS. Tabel 1 membandingkan definisi

Tabel 1 Perbandingan Definisi ARDS AECC, Berlin dan Kigali

Variabel	Definisi AECC	Definisi Berlin	Modifikasi Kigali untuk Definisi Berlin
Waktu	Onset akut	Dalam 1 minggu dari pencetus klinis yang diketahui atau gejala pernafasan baru atau perburukan gejala	Dalam 1 minggu dari pencetus klinis yang diketahui atau gejala pernafasan baru atau perburukan gejala
Oksigenasi	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg (didefinisikan sebagai <i>acute lung injury</i> bila < 300 mmHg)	Ringan: PaO ₂ /FiO ₂ > 200 mmHg tetapi < 300 mmHg Sedang: PaO ₂ /FiO ₂ > 100 mmHg tetapi < 200 mmHg Berat: PaO ₂ :FiO ₂ < 100 mmHg	SpO ₂ /FiO ₂ < 315
Kebutuhan PEEP	Tidak ada	Minimal PEEP 5 cmH ₂ O diperlukan pada ventilasi mekanik invasif (noninvasif diperbolehkan pada ARDS ringan)	Tidak ada syarat PEEP, konsisten dengan definisi AECC
Foto Toraks	Infiltrat bilateral tampak pada radiograf dada frontal	Opasitas bilateral yang tidak dapat dijelaskan dengan efusi, kolaps lobus/paru, atau nodul pada radiografi dada atau CT	Opasitas bilateral yang tidak dapat dijelaskan dengan efusi, kolaps lobus/paru, atau nodul pada radiografi dada atau ultrasound
Asal Edema	Pulmonary artery wedge pressure < 18 mmHg terukur atau tanpa tanda-tanda hipertensi atrium kiri	Gagal napas yang tidak dapat dijelaskan dengan gagal jantung atau kelebihan cairan (memerlukan penilaian objektif, seperti ekokardiografi, untuk mengeksklusi edema hidrostatik bila tidak ada faktor risiko)	Gagal napas yang tidak dapat dijelaskan dengan gagal jantung atau kelebihan cairan (memerlukan penilaian objektif, seperti ekokardiografi, untuk mengeksklusi edema hidrostatik bila tidak ada faktor risiko)

Keterangan: PEEP: positive end-expiratory pressure; PaO₂: tekanan oksigen arterial; FiO₂: fraksi oksigen inspirasi; SpO₂: saturasi oksigen arterial yang diukur dengan pulse oximetry; CT: computed tomography
Sumber: Rivielo ED⁶

AECC, Berlin, dan Kigali. Definisi ARDS Kigali mempertahankan batas waktu 1 minggu dan kriteria sumber edema yang sama dengan definisi Berlin. Persyaratan PEEP minimal dihilangkan, sedangkan hipoksemia dievaluasi menggunakan rasio saturasi oksigen perifer yang diukur dengan *pulse oximetry* (SpO₂) / fraksi oksigen inspirasi (FiO₂) <315 dengan SpO₂ < 97%. Kriteria ini didasarkan pada penelitian oleh RICE *et al.*, yang menunjukkan bahwa rasio SpO₂/FiO₂ 235 dan 315 sesuai dengan rasio PaO₂/FiO₂ 200 dan 300,

dengan sensibilitas dan spesifisitas yang baik. Opasitas toraks bilateral dievaluasi menggunakan ultrasonografi paru / *lung ultrasound* (LUS) rutin apabila tidak tersedia foto toraks. Pemeriksaan penunjang lain yang jarang digunakan adalah *bronchoalveolar lavage* (BAL).^{6,7,8}

Studi Kigali dilakukan secara prospektif selama 6 minggu. Pasien yang mengalami hipoksemia mendapat pemeriksaan LUS setiap hari. Pengecualian gagal jantung didasarkan pada peninjauan grafik kondisi klinis pasien dan

ekokardiografi bila tersedia. Pada 1046 pasien yang diskriming, 88 dari 126 pasien hipoksia memiliki rasio $SpO_2/FiO_2 < 315$, dan 42 (4%) akhirnya mengalami ARDS sesuai dengan definisi Kigali. Pasien yang dirawat di ICU dan mendapatkan ventilasi mekanik hanya 30,9% saja. Pada studi Kigali, median usia pasien relatif rendah (37 tahun) dan angka kematiannya mencapai 50%. Tak satu pun dari pasien tersebut akan teridentifikasi jika standar definisi Berlin digunakan. Hal ini menunjukkan bahwa ARDS masih kurang terdiagnosis dan diterapi di seluruh dunia, dan bahwa definisi ARDS saat ini tidak memadai pada sebagian besar skenario klinis.^{6,7} Gambaran foto toraks yang menunjukkan gambaran ARDS, dibandingkan dengan CT Scan toraks dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1 dikutip dari Thompson *et al*, 2017. Gambar 1A sampai 1D adalah foto toraks yang masuk dalam publikasi definisi Berlin terkait kriteria ARDS. Gambaran foto dan definisi eksplisitnya bertujuan untuk mengurangi perbedaan reliabilitas antar pemeriksa foto. Opasitas harus bilateral dan konsisten dengan gambaran edema paru. Opasitas juga tidak

menunjukkan tanda-tanda efusi, atelektasis lobaris/paru, ataupun massa/nodul pada foto toraks. Definisi Berlin juga menggunakan CT scan untuk mendeteksi opasitas dan dapat menggantikan foto thoraks sebagai kriteria diagnosis. Gambar 1E adalah gambar CT scan yang menunjukkan gambaran umum opasitas pada ARDS seperti yang tampak pada gambar C dan D. Gambar F adalah gambaran *fluorodeoxyglucose (FDG) positronemission tomographic* dari gambar E. Intensitas penyerapan FDG setara dengan jumlah metabolit aktif sel-sel yang mengalami inflamasi, tampak pada segiempat no 1 di gambar 1E dan 1F, yang menunjukkan area normal paru dan mendapatkan tidal volume cukup besar, kemungkinan merupakan suatu volutrauma. Aktivitas penyerapan FDG lebih rendah di bagian dorsal (segiempat no 2 gambar 1E dan 1F), tampak area yang tidak berisi udara, hal ini menggambarkan terjadinya atelektasis.^{1,2}

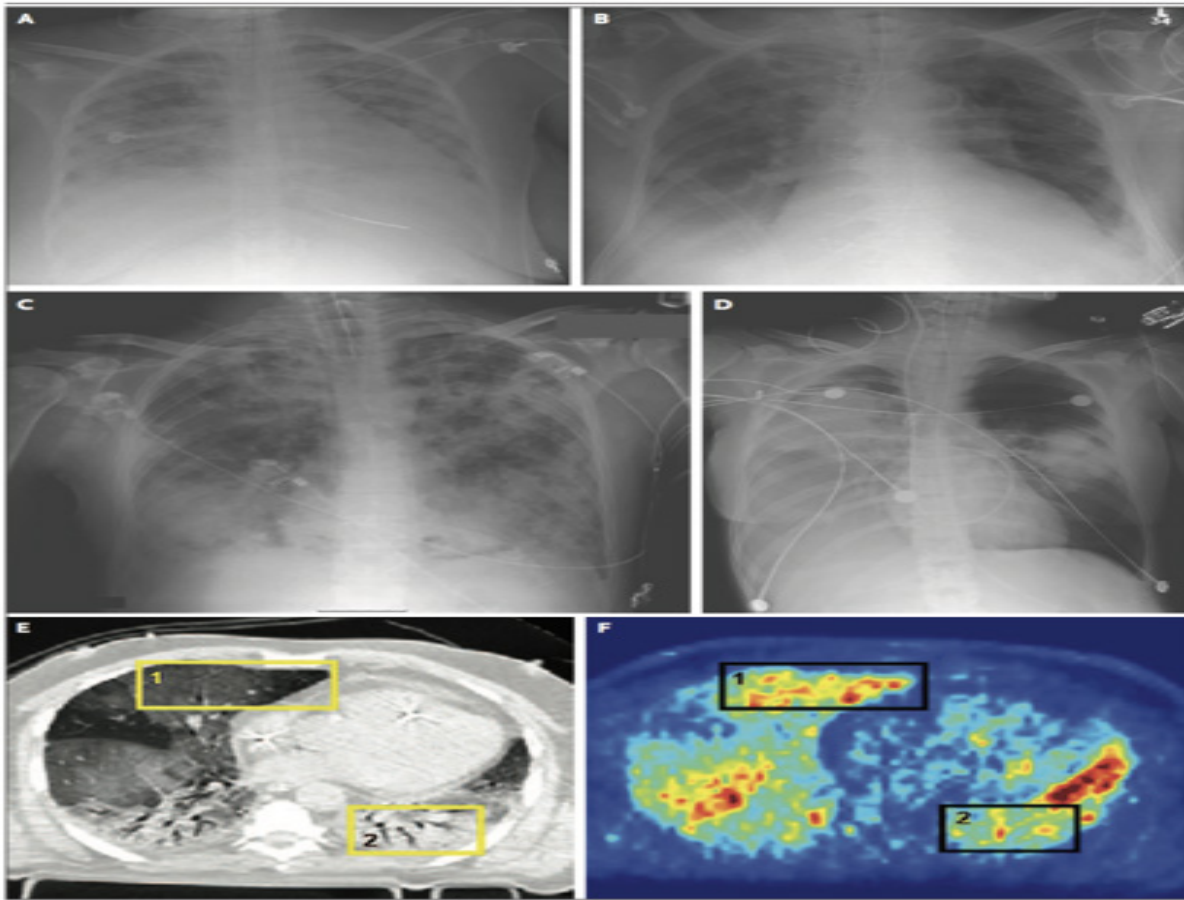
Foto toraks atau CT Scan tersebut dapat digantikan dengan pemeriksaan LUS. LUS sekaligus dapat membedakan antara ARDS dengan edema paru akut kardiogenik (Gambar 2). LUS pada kondisi ARDS akan tampak

Tabel 2 protokol Lung Protective Ventilation pada ARDS

Stadium	Protokol
1	<p>Hitung perkiraan berat badan pasien/predicted body weight (PBW) Laki-laki: $PBW = 50 + [2.3 \times (\text{tinggi dalam inchi} - 60)]$ Perempuan: $PBW = 45,5 + [2.3 \times (\text{tinggi dalam inchi} - 60)]$</p> <p>2. Atur volume tidal awal pada 8 ml/kg PBW</p> <p>3. Tambahkan positive end-expiratory pressure (PEEP) sebesar 5 cm H₂O</p> <p>4. Pilih FiO₂ terendah yang dapat mencapai SpO₂ 88% – 95%</p> <p>5. Turunkan VT 1 mL/kg setiap 2 jam sampai VT = 6 mL/kg</p>
2	<p>Saat VT = 6 ml/kg, ukur tekanan plateau (Ppl)</p> <p>Bila Ppl > 30 cmH₂O, turunkan VT 1 mL/kg secara bertahap sampai Ppl <30 cmH₂O atau VT = 4 mL/kg</p>
3	<p>Monitor gas darah arteri untuk asidosis respiratorik</p> <p>Bila pH = 7,15 – 7,30, tingkatkan frekuensi napas/<i>respiratory rate</i> (RR) sampai pH > 7,30 atau RR = 35x/menit</p> <p>Bila pH < 7,15, tingkatkan RR menjadi 35x/menit. Bila pH masih < 7,15, tingkatkan VT 1 mL/kg secara bertahap sampai pH > 7,15</p>

Keterangan: Definisi dan kutipan tentang opasitas berasal dari Ferguson et al. CI berarti confidence interval, CPAP continuous positive airway pressure, rasio PaO₂:FiO₂ dari tekanan parsial oksigen arterial terhadap fraksi oksigen inspirasi, dan PEEP positive end-expiratory pressure.

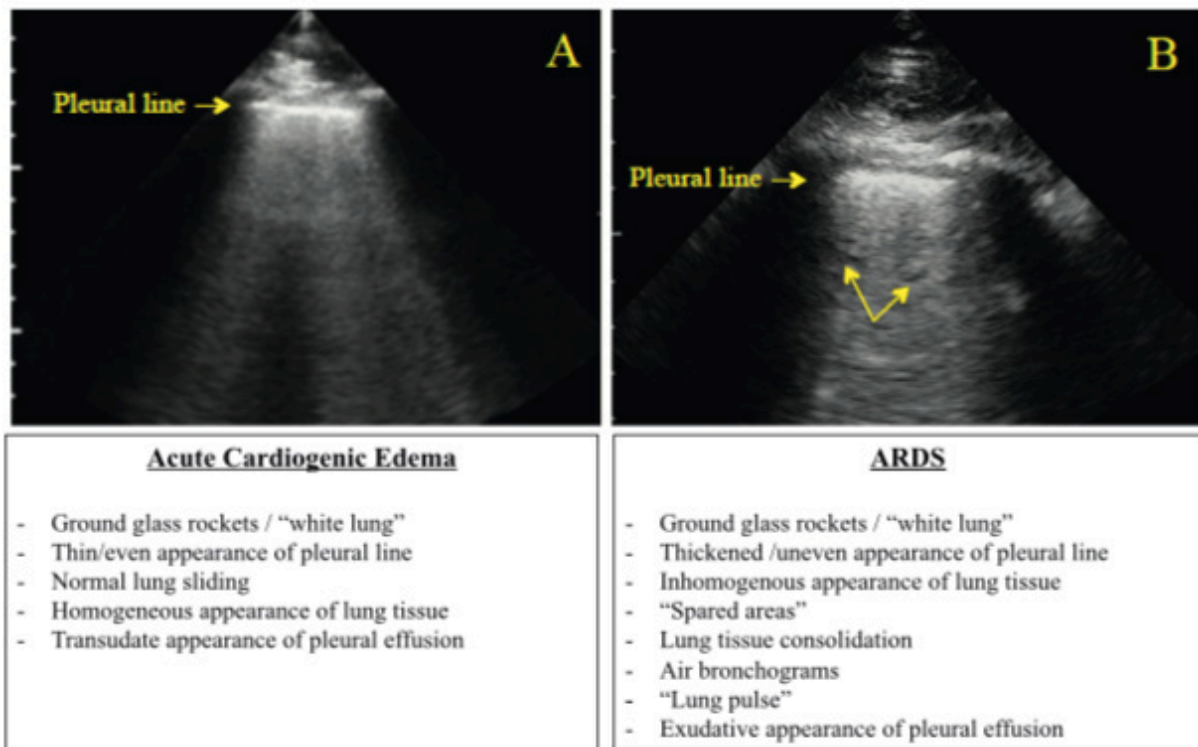
Sumber: Marino PLea²



Gambar 1 Foto Thoraks dan CT Scan Pasien ARDS.¹

B-lines yang disertai dengan *Alveolar Interstitial Syndrome* (AIS), antara lain abnormalitas garis pleura, berkurangnya *lung sliding* (gerakan paru), pola jaringan yang tidak rata seperti *sparing areas* (area bebas) atau konsolidasi, penemuan yang berhubungan dengan konsolidasi seperti *lung pulse* (hilangnya *lung sliding* dengan adanya penampakan pulsasi jantung pada garis pleura) dan *air bronchograms*. Bila pengenalan pola digunakan dalam pendekatan algoritmik seperti pada *bedside lung ultrasound in emergency protocol*, LUS memiliki akurasi diagnostik tinggi dengan sensitivitas dan spesifisitas >95% untuk berbagai patologi paru dan pleura. Hal ini berkebalikan dengan foto toraks atau pemeriksaan klinis termasuk auskultasi, atau keduanya, yang menunjukkan sensitivitas sebesar 7% sampai 14% pada pasien dengan AIS menggunakan LUS pada periode perioperatif dari operasi jantung.^{7,9}

Pemeriksaan penunjang lain yang jarang digunakan untuk mendiagnosis ARDS adalah *bronchoalveolar lavage* (BAL). BAL merupakan metode yang reliabel untuk menyingkirkan kemungkinan edema paru kardiogenik, sekaligus dapat digunakan untuk mengevaluasi derajat kerusakan epitel alveolar sebagai prediktor *outcome* dengan menilai derajat edema dan jumlah surfaktan. BAL dapat dilaksanakan *bedside* menggunakan bronkoskop fiberoptik yang masuk menuju segmen paru, dilakukan *lavage* dengan saline isotonic, dan cairan *lavage* tersebut dianalisis kadar netrofil dan proteinnya. Eksudat inflamasi kaya akan bahan protein, sehingga cairan *lavage* paru yang kaya protein digunakan sebagai bukti ARDS. Pada kondisi normal, netrofil pada cairan *lavage* < 5%, sedangkan pada ARDS bisa mencapai 80%. Ketika konsentrasi protein dalam cairan *lavage*



Gambar 2 Perbedaan gambaran Lung Ultrasound (LUS) dari Alveolar Interstitial Syndrome (AIS) pada ARDS dan Edema Paru Akut Kardiogenik
 Sumber: Assaad S⁹

paru dinyatakan sebagai fraksi konsentrasi protein dalam plasma, disebut sebagai edema hidrostatis apabila $\text{Lavage fluid [protein]} / \text{plasma [protein]} < 0,5$ dan disebut sebagai ARDS apabila $\text{Lavage fluid [protein]} / \text{plasma [protein]} > 0,7$.^{2,10}

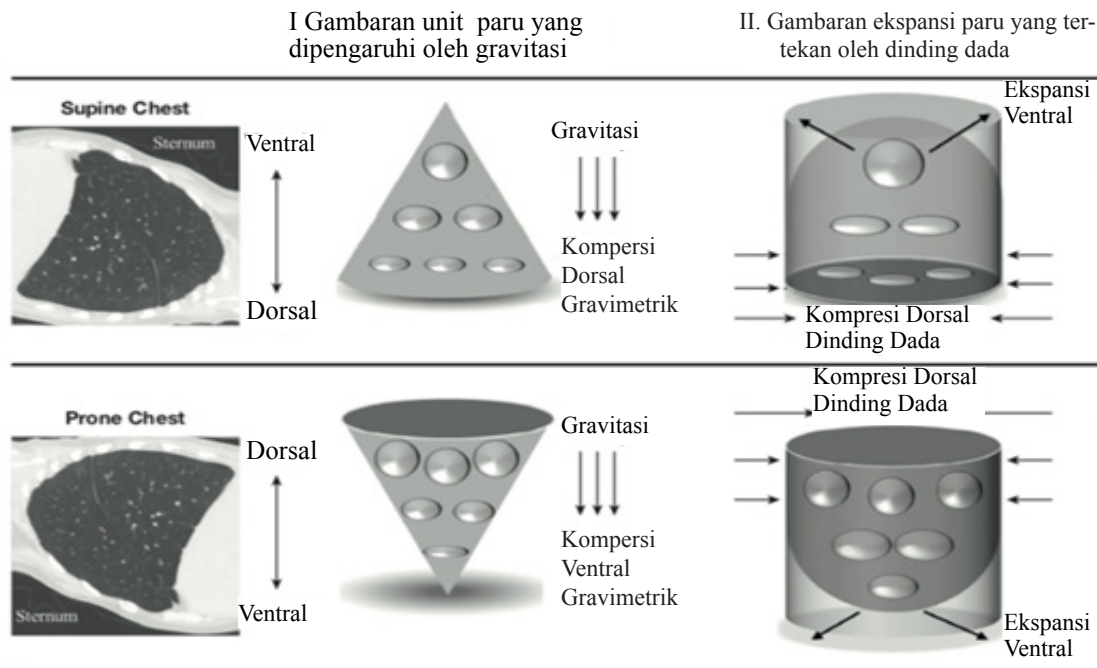
Tatalaksana ARDS

Tatalaksana utama dari ARDS adalah mengatasi hipoksemia diikuti dengan identifikasi dan terapi penyebab ARDS. Sebagai contoh, pada pasien dengan *sepsis-associated* ARDS, hasil yang baik didapatkan dengan sesegera mungkin melakukan resusitasi, *source control* dan memberikan antibiotik yang sesuai. Terapi lain adalah terapi suportif dan farmakologi.^{1,5}

Manajemen hipoksemia tentunya tidak lepas dari manajemen jalan napas (*airway*) dan pernapasan (*breathing*). Manajemen jalan napas dapat dilakukan secara invasif maupun non invasif. Untuk pernapasan, diberikan dengan bantuan ventilasi mekanik. Ventilasi non invasif

(*Non Invasive Ventilation / NIV*) dapat menjadi pilihan untuk diberikan pada pasien dengan ARDS ringan untuk menurunkan angka intubasi dan mengurangi risiko terjadinya pneumonia akibat ventilasi mekanik (*Ventilator Associated Pneumonia / VAP*). *Lung protective strategy* harus dijalankan dalam memberikan ventilasi mekanik.² Protokol *lung protective strategy* pada ARDS terdapat pada Tabel 2.

Standar terapi ventilasi mekanik konvensional (sejak dikenalnya *positive pressure ventilation*) adalah dengan menggunakan volume tidal besar (12–15 mL/kg) untuk mencegah terjadinya atelektasis, dua kali lipat volume tidal saat bernapas biasa (6–7 mL/kg). Pada pasien dengan ARDS, lesi/infiltrasi terbatas pada area posterior yang merupakan area dependen pada posisi supine (Gambar 1) dan daerah anterior merepresentasikan area fungsional paru yang akan menerima volume inflasi. Pemberian volume inflasi yang tinggi akan terakumulasi di area anterior (bukan di area dependen) menyebabkan



Gambar 3 Gambaran unit alveolar pada posisi *supine* dan posisi *prone*

Sumber : Scholten EL¹¹

overdistensi.² Overdistensi akan melukai epitel dan memperberat peradangan (volutrauma). Pembukaan dan penutupan berulang unit paru memperkuat ketegangan paru regional dan mengurangi jumlah surfaktan (atelektrauma). Cedera epitel dan endotel menyebabkan translokasi mediator proinflamasi dan produk bakteri, yang menyebabkan perburukan sistemik (biotrauma). Volum tidal dan PEEP harus disesuaikan untuk meminimalkan *driving pressure* (perbedaan antara *Plateau Airway Pressure* dan PEEP) < 15cmH₂O, guna mencegah volutrauma, atelektrauma dan biotrauma.¹

Lung protective ventilation merupakan perawatan standar untuk pasien ARDS dengan menggunakan volume tidal rendah 6 mL/kg dan membatasi *Pplat* inspirasi < 28–30 cmH₂O. *Neuromuscular blocking agent* (NMBA) telah digunakan selama beberapa dekade untuk mencapai hal ini dan dapat memfasilitasi ventilasi volum tidal rendah. NMBA terbukti dapat memperbaiki pasien dengan ARDS sedang-berat (PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg) dibanding dengan sedasi dalam saja, karena NMBA menurunkan risiko VILI dan menurunkan konsumsi oksigen

otot-otot pernapasan. Penurunan risiko VILI diduga akibat minimalnya perubahan tekanan *transpulmonary* dan berkurangnya asinkroni pasien-ventilator. Ketidakaktifan diafragma karena NMBA selama 18–24 jam dapat menyebabkan atrofi dan kelemahan otot, disebut *ventilator induced diaphragm dysfunction* (VIDD). Hal ini menjadi masalah pada saat penyapihan dan dapat memperburuk prognosis.^{1,10}

Suatu penelitian menunjukkan bahwa pemberian ventilasi parsial dengan *airway pressure release ventilation* (APRV) memperbaiki perekrutan alveolar di daerah juxta diafragma, memperbaiki ventilasi/perfusi dan pertukaran gas, dan meningkatkan pengiriman oksigen jika dibanding dengan ventilasi mekanis terkontrol. Pernapasan spontan pada model ARDS berat menyebabkan tingginya tekanan transpulmoner, memperburuk oksigenasi dan kerusakan paru-paru, serta dapat menyebabkan kerusakan paru lokal akibat redistribusi volume internal. Model eksperimental ARDS ringan-sedang menunjukkan bahwa pernapasan spontan berkaitan dengan berkurangnya penanda peradangan paru-paru, kerusakan sel epitel,

Tabel 3 ATS/ESICM/SCCM *Clinical Guideline Recommendations* untuk Ventilasi Mekanik pada Dewasa dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

Intervensi	Derajat ARDS	GRADE	Rekomendasi	Komentar
Ventilasi mekanik dengan volume tidal dan tekanan inspirasi rendah ^a	Semua ARDS	Sedang-tinggi	Kuat	Volume tidal awal diatur pada 6 ml/kg <i>predicted body weight</i> dan dapat ditingkatkan sampai 8 ml/kg <i>predicted body weight</i> bila pasien mengalami <i>double triggering</i> atau bila tekanan inspirasi menurun di bawah PEEP
Posisi <i>prone</i> <12 jam/hari	Berat	Sedang-tinggi	Kuat	Kurang konsensus untuk rekomendasi pada ARDS sedang
<i>High-frequency oscillatory ventilation</i>	Sedang atau berat	Sedang-tinggi	Kuat	Rekomendasi kuat untuk tidak menggunakan secara rutin <i>high-frequency oscillatory ventilation</i> pada pasien dengan ARDS sedang atau berat, meskipun dapat dipertimbangkan pada pasien dengan hipoksemia refrakter (yaitu, PaO ₂ /FiO ₂ <64 mmHg)
PEEP lebih tinggi	Sedang atau berat	Sedang	Kondisional	Dapat mengimplementasikan strategi PEEP lebih tinggi yang digunakan pada <i>randomized clinical trials</i> besar yang termasuk dalam sintesis bukti
Manuver <i>recruitment</i>	Sedang atau berat	Rendah-sedang	Kondisional	Perhatian pada pasien dengan hipovolemia atau syok
<i>Venovenous extracorporeal membrane oxygenation</i>	Berat	Sulit diaplikasikan	Sulit diaplikasikan	Tidak ada rekomendasi setuju atau tidak penggunaannya karena tidak cukup bukti

Keterangan: Singkatan: ATS/ESICM/SCCM, *American Thoracic Society*, *European Society of Intensive Care Medicine*, dan *Society of Critical Care Medicine*; ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*; FiO₂, *fraction of inspired oxygen*; GRADE, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*; PaO₂, *partial pressure of arterial oxygen*; PEEP, *positive end-expiratory pressure*. ^aVolume tidal rendah = 4–8 mL/kg *predicted body weight*; tekanan inspirasi = tekanan plateau <30 cm H₂O
Sumber: Fan E³

perbaikan ventilasi, pertukaran gas, pengiriman oksigen, dan meningkatnya aliran darah sistemik. Jadi, pernapasan spontan harus dibatasi pada ARDS ringan-sedang dan pada ARDS berat dapat dipertimbangkan penggunaan NMBA sejak awal.¹⁰

Pada ARDS sedang-berat (PaO₂/FiO₂<120mmHg), ventilasi pasien dalam posisi prone direkomendasikan karena terbukti mampu menurunkan angka mortalitas. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh berkurangnya risiko VILI karena lebih seragamnya distribusi ventilasi dan berkurangnya tekanan paru lobus kiri bawah (oleh jantung).¹ Perbandingan gambaran

alveoli intratorakal saat ventilasi dengan posisi supine dan posisi prone tampak pada gambar 3.

Gambaran berbentuk kerucut pada gambar 3 kolom I menunjukkan unit paru dan yang berbentuk lingkaran menunjukkan unit alveolar yang terpisah atau diambil dari dinding dada. Hal ini menggambarkan bahwa paru yang tidak mengalami obstruksi, mengandung lebih banyak unit alveolar pada regio dorsal daripada regio ventral, serta tampak adanya kompresi pada segmen dependen akibat gradien pleura gravitasional. Pasien yang berada pada posisi *prone* memiliki fraksi unit alveolar terkompresi yang lebih kecil daripada pasien yang berada

pada posisi *supine*. Kolom II menggambarkan efek kompresi bentuk kerucut paru ke dinding dada yang kaku. Bila pasien dalam posisi *supine*, efek gravitasi yang kompresif diperberat oleh dinding dada, sehingga lebih mengkompresi segmen dorsal dan memperluas segmen ventral. Sebaliknya, bila pasien dalam posisi *prone*, efek dari dinding dada akan melawan efek gravimetrik, sehingga menghasilkan aerasi yang lebih homogen.¹¹

Pedoman klinis yang disepakati ATS, ESICM, dan SCCM tentang ventilasi mekanis pada pasien dewasa dengan ARDS terdapat pada Tabel 3. Pedoman tersebut memberikan rekomendasi klinis mengenai 6 intervensi termasuk rekomendasi kuat untuk penggunaan *volume-limited* dan *pressure-limited* dan posisi *prone* selama lebih dari 12 jam/hari pada pasien dengan ARDS berat; rekomendasi kuat untuk tidak menggunakan *high frequency oscillatory ventilation* (HFOV) secara rutin; rekomendasi kondisional untuk penggunaan *lung recruitment manuver* dan strategi PEEP tinggi pada pasien dengan ARDS sedang atau berat, dan data yang tidak mencukupi untuk membuat rekomendasi untuk menggunakan atau tidak menggunakan *venovenous extracorporeal membrane oxygenation* pada pasien dengan ARDS berat.^{1,3}

Sebagai catatan, rekomendasi ini diterbitkan sebelum studi *alveolar recruitment for ARDS trial* (ART) multisenter baru-baru ini yang menunjukkan konsekuensi negatif dari pendekatan pembukaan paru-paru, sehingga rekomendasi kondisional pada penggunaan *lung recruitment manuver* harus dipertimbangkan dengan sebaik-baiknya.³

HFOV tidak lebih baik dibandingkan strategi ventilasi konvensional dan cukup berbahaya meskipun metaanalisis menyatakan bermanfaat pada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60 \text{ mmHg}$. APRV dapat meningkatkan oksigenasi dan toleransi ventilasi mekanik tetapi belum terbukti mengurangi angka mortalitas. Kedua strategi ventilasi ini dapat memperbaiki oksigenasi dengan meningkatkan *mean airway pressure* (MAP), yang dapat berpengaruh negatif terhadap hemodinamik. *Extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) dipersiapkan untuk pasien dengan ARDS yang sangat berat ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) setelah

lung protective strategy diterapkan dan perbaikan *volume overload* gagal memperbaiki oksigenasi. Percobaan multisenter untuk menguji lebih lanjut manfaat ECMO masih berlangsung.¹

Manajemen cairan konservatif mempercepat pasien lepas dari bantuan napas, dan manfaat restriksi cairan juga tampak saat diberlakukan setelah pasien pulih dari syok. Pada studi yang lain, pemberian diuretik dan albumin setelah pasien pulih dari syok menunjukkan peningkatan oksigenasi dan kecenderungan pasien lepas dari ventilasi mekanik lebih cepat. Meskipun pada studi yang lebih besar tidak menunjukkan adanya penurunan mortalitas dengan penggunaan albumin pada pasien ICU secara umum.^{1,2}

Konsolidasi yang tampak di foto toraks pada ARDS adalah eksudat inflamasi, dan tidak boleh diperberat oleh keseimbangan cairan yang positif. Diuresis tidak akan membersihkan infiltrasi yang disebabkan oleh pneumonia, namun, menghindari keseimbangan cairan positif akan mencegah akumulasi cairan yang tidak diinginkan di paru-paru, karena akan memperberat pernapasan pada ARDS. Studi klinis menunjukkan bahwa menghindari keseimbangan cairan positif pada pasien dengan ARDS dapat mengurangi lama penggunaan ventilasi mekanis dan juga dapat mengurangi mortalitas. Penting juga untuk menghindari defisit cairan dan mempertahankan volume intravaskuler karena tekanan positif intratorakal selama ventilasi mekanik akan cenderung menurunkan *cardiac output* (CO) sebagai respons terhadap defisit volume intravaskular. Target tekanan vena sentral $< 4 \text{ mmHg}$ atau PAOP $< 8 \text{ mmHg}$ untuk menekan edema paru.^{1,2,7}

Terapi suportif fokus pada meningkatkan pengiriman oksigen dan menurunkan konsumsi oksigen, dapat dengan memberikan antipiretik, analgesik, agen sedatif, dan agen paralisis. Inotropik dapat digunakan untuk meningkatkan tekanan pengisian (*filling pressure*) apabila tidak terdapat edema paru. Transfusi produk darah juga dapat dipertimbangkan untuk menjaga hemoglobin di atas 8 g/dl meskipun tidak memiliki dasar ilmiah atau manfaat yang terdokumentasi pada pasien yang bergantung pada ventilator. Jika tidak didapatkan tanda-tanda disoksia jaringan atau dugaan menuju disoksia (misal, rasio

ekstraksi oksigen = 50%), tidak perlu melakukan transfusi darah. Curah jantung harus dijaga pada 5–6L/menit atau 3–4L/menit/m². Apabila pasien tidak dalam kondisi *fluid responsive*, dobutamin lebih disukai daripada vasodilator untuk meningkatkan curah jantung, karena vasodilator akan meningkatkan *shunt* intrapulmoner dan akan menambah kelainan pertukaran gas dalam ARDS. Dopamin harus dihindari pada ARDS karena dapat menyempitkan vena-vena di pulmoner sehingga tekanan hidrostatik kapiler meningkat.^{2,7}

Terapi yang diarahkan langsung pada ARDS banyak menunjukkan kegagalan, seperti pemberian surfaktan pada orang dewasa, nitrogen monoksida (NO) inhalasi, *pentoxifylline*, ibuprofen, prostaglandin E1, dan agen anti jamur (untuk menghambat tromboksan).² Vasodilator per inhalasi (NO, prostasiklin, dan prostaglandin E1) diduga dapat meningkatkan V/Q *matching*. NO inhalasi secara transien meningkatkan oksigenasi dan fungsi paru pasien-pasien yang bertahan hidup dari ARDS, meski tidak mengurangi mortalitas tetapi justru berhubungan dengan *acute kidney injury* (AKI). Glukokortikoid dapat meningkatkan oksigenasi dan *airway pressure* dan, pada pasien dengan pneumonia, dapat mempercepat perbaikan radiografi, tetapi agen-agen ini tidak konsisten dengan manfaatnya terhadap kelangsungan hidup, dan justru berbahaya jika dimulai 14 hari atau lebih setelah ARDS terdiagnosis. Penggantian surfaktan, *neutrofil elastase inhibition*, dan antikoagulan terbukti gagal dalam uji klinis, demikian pula agen antiinflamasi nonsteroid, statin, albuterol, dan antioksidan (procysteine [1-2-oxo-thiazolidine-4-carboxylic acid]). Percobaan pemberian heparin melalui nebulizer tampak menjanjikan di fase awal tetapi tetap inferior.^{1,12} Data dari 3159 pasien termasuk dalam tiga RCT dan enam kohort menunjukkan bahwa statin (simvastatin dan rosuvastatin) tidak mempengaruhi mortalitas ARDS. Hasil serupa dilaporkan untuk hari bebas ventilator, indeks oksigenasi, ICU dan lama tinggal di rumah sakit. Pendekatan terapeutik baru dalam pengembangan klinis mencoba pemberian sel induk mesenkim intravena, yang berinteraksi dengan jaringan yang terluka melalui pelepasan *multiple soluble*

bioactive factors.^{1,7}

Banyak uji klinis yang mengevaluasi terapi steroid pada ARDS, dan tidak menunjukkan manfaat kelangsungan hidup yang konsisten. Bukti manfaat lainnya yaitu pengurangan penanda peradangan (paru dan sistemik), peningkatan pertukaran gas, kebutuhan ventilasi mekanik yang lebih pendek, dan lama tinggal di ICU yang lebih cepat. Terapi steroid saat ini direkomendasikan hanya dalam awal dari kasus ARDS berat dan ARDS yang tidak terselesaikan. Pada awal ARDS berat (PaO₂/FiO₂ <200mmHg dengan PEEP 10 cmH₂O), dosis steroid yang direkomendasikan adalah metilprednisolon, dimulai dengan *loading dose* intravena 1 mg/kg (berat badan ideal) minimal 30 menit, dilanjutkan dengan infus 1 mg/kg/hari selama 14 hari, kemudian perlahan-lahan dikurangi dosisnya selama 14 hari ke depan dan hentikan terapi. Lima hari setelah pasien mampu menelan obat oral, dosis dapat diberikan per-oral (sebagai prednison atau prednisolon) dengan dosis tunggal (harian).²

Pada ARDS yang tidak terselesaikan (fase fibrinoproliferasi) yang dimulai 7–14 hari setelah onset penyakit, akan menghasilkan fibrosis pulmonal ireversibel. Terapi steroid dosis tinggi dapat dimulai pada fase fibrinoproliferasi yang sedang berkembang dan dinilai dapat membantu menghentikan perkembangan ke fibrosis pulmonal. Pada kasus di mana ARDS tidak mulai membaik setelah 7 hari, terapi steroid dosis tinggi dianjurkan, tetapi harus dimulai tidak lebih dari 14 hari setelah timbulnya penyakit. Rekomendasi dosis steroid yang diberikan adalah metilprednisolon, dimulai dengan *loading dose* intravena 2 mg/kg (berat badan ideal) selama 30 menit, kemudian dilanjutkan infus 2 mg/kg/hari selama 14 hari, dan 1 mg/kg/hari selama 7 hari berikutnya. Dosis dikurangi bertahap dan dihentikan 2 minggu setelah ekstubasi. Lima hari setelah pasien mampu menelan obat oral, dosis dapat diberikan peroral (sebagai prednison atau prednisolon) dengan dosis tunggal (harian). Tidak ada bukti peningkatan risiko infeksi nosokomial dengan dosis steroid tersebut. Risiko terapi steroid dosis tinggi adalah memburuknya kontrol glukosa dan kelemahan neuromuskular yang berkepanjangan bila dikombinasikan dengan NMBA.²

Berdasarkan penjabaran diagnosis dan tatalaksana ARDS di atas, penulis menyusun algoritma tatalaksana ARDS (dari berbagai sumber) di Gambar 4.

Gambar 4. Algoritma tatalaksana ARDS dikumpulkan dari berbagai sumber.^{1,2,3,5,7,9,12}

Simpulan

Semakin awal pasien terdiagnosis ARDS, semakin cepat kita memberikan terapi, maka semakin besar peluang pasien untuk sembuh sehingga angka mortalitas dapat ditekan. Pada daerah dengan keterbatasan fasilitas, dapat digunakan kriteria Kigali untuk mendiagnosis ARDS dan foto toraks dapat digantikan dengan penggunaan ultrasonografi. Terapi utama adalah pemberian ventilasi mekanik dengan melaksanakan *lung protective strategy* sekaligus pencegahan terjadinya VILI dan infeksi lanjutan (VAP). Terapi cairan konservatif lebih dipilih untuk menghindari keseimbangan cairan yang positif. Terapi farmakologi tidak banyak terbukti efektif dalam tatalaksana ARDS, tetapi tetap bisa menjadi pilihan pada beberapa kasus, sesuai hasil evaluasi kondisi pasien oleh klinisi/intensivis.

Daftar Pustaka

1. Thompson BT, Drazen JM, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(6):562–72.
2. Marino P, editor. *Marino's, The ICU Book*, 4th ed Chapter 23: Acute Respiratory Distress Syndrome. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*. 2018;319(7).
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*. 2016;315(8).
5. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253–63.
6. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52–9.
7. Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Review*. 2017;26(144).
8. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FiO₂ Ratio and the PaO₂/FiO₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410–7.
9. Assaad S, Kratzert WB, Shelley B, Friedman MB, Perrino A. Assessment of Pulmonary Edema: Principles and Practice. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018;32(2):901–14.
10. Rittayamai N, Brochard L. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Review*. 2015;24(135):132–40.
11. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest*. 2017;151(1):215–24.
12. Boyle et al.: Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Medicine* 2013 11:166.