

Manajemen dan Terapi *Acute Respiratory Distress Syndrome* pada Pasien yang Terinfeksi Virus Covid-19: Review

Aldo Josua Valentino Sinaga¹, Flora Rumiati² dan William²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen KridaWacana, Jakarta, Indonesia

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen KridaWacana, Jakarta, Indonesia

Email : flora.rumiati@ukrida.ac.id

Abstrak

COVID-19 dapat menyebabkan terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) atau sindrom distress pernapasan akut yang merupakan faktor utama keparahan dari penyakit. *Review* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh infeksi virus COVID-19 pada timbulnya ARDS beserta manajemen dan penanganannya. Penelitian yang digunakan adalah *literature review*, artikel yang digunakan didapat melalui *PubMed* dan *Google Scholar* lalu disaring sesuai kebutuhan kriteria. Infeksi dari COVID-19 berhubungan dengan inflamasi badai sitokin yang bisa menyebabkan cedera paru akut. Badai sitokin adalah respon dari inflamasi sistemik yang abnormal dimana terjadi akibat produksi yang berlebihan dari sitokin dan kemokin proinflamasi. Kegagalan pernapasan seperti hipoksemi akut dapat terjadi karena perwujudan dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan *Acute Lung Injury* (ALI), bukan dikarenakan meningkatnya tekanan kapiler paru. Manajemen dan terapi pada pasien cedera paru seperti terapi suportif, pemberian antibiotik, serta penggunaan ventilator mekanik diperlukan agar dapat mengobati penyakit.

Kata kunci: *Acute Lung Injury* (ALI), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), COVID-19

Management and Therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients Infected with the Covid 19 Virus: A Review

Abstract

COVID-19 is able cause *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) which is an important factor in the disease's severity. This review aims to determine the effect of COVID-19 virus infection on the onset of *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) and its management therapy. The research used is a literature review, the articles used are obtained through *PubMed* and *Google Scholar* and then filtered according to the criteria needed. COVID-19 infection is associated with an inflammatory cytokine storm that can result in acute lung injury. Cytokine storm is an abnormal response of systemic inflammation which occurs due to excessive production of proinflammatory cytokines and chemokines. Respiratory failure such as acute hypoxemia can occur due to manifestations of *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) and *Acute Lung Injury* (ALI), not due to increased pulmonary capillary pressure. Management and therapy in lung injury patients such as supportive therapy, administration of antibiotics, and the use of mechanical ventilators are needed to treat the disease.

Keywords: *Acute Lung Injury* (ALI), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), COVID-19

Pendahuluan

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) berawal pada Desember 2019. Penyakit ini disebabkan karena *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus corona atau yang biasa disebut COVID-19 berasal dari Wuhan, Cina dan menyebar cepat hingga ke seluruh dunia, telah menyebabkan

lebih dari 6,2 juta kasus dan 373.883 kematian di seluruh dunia per 1 Juni 2020.^{1,2} Gejala umum COVID-19 terjadi hampir sama seperti flu musiman yang terdiri dari demam, batuk, mialgia, dan kelelahan. Juga gejala lain termasuk sakit kepala, hemoptisis, dan diare.^{2,3}

COVID-19 juga dapat menyebabkan terjadinya cedera paru akut yang merupakan

How to Cite

Sinaga, A. J. V., Rumiati, F., & William, W. Manajemen dan Terapi *Acute Respiratory Distress Syndrome* pada Pasien yang Terinfeksi Virus Covid-19: Review. *Jurnal MedScientiae*. 2022; 1(1): 47-57. Tautan : <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2465> DOI: <https://doi.org/10.36452/jmedscie.v1i1.2465>

faktor utama keparahan dari penyakit. Diketahui sekitar 30% pasien dengan infeksi COVID-19 di ICU mengalami edema paru berat, dispnea, hipoksemia, bahkan ARDS. Studi lain juga melaporkan bahwa dari 99 pasien terdapat 17 pasien (termasuk pasien ICU dan non-ICU) dengan infeksi COVID-19 menyebabkan ARDS dan sekitar 11 dari 17 pasien (65%) dengan ARDS mengalami kematian. Sehingga, berdasarkan penelitian ini ARDS menunjukkan prognosis yang buruk bagi pasien COVID-19.⁴ Edema paru merupakan salah satu ciri klinis dan tahap kritis pasien akibat dari infeksi COVID-19 berat yang telah mengalami *Acute Lung Injury* (ALI). Pernyataan ini didapatkan berdasarkan 80 kejadian yang dilaporkan dari populasi besar pasien. Meskipun radiografi dada tidak spesifik/non-diagnostik, edema paru akut dan cedera terbukti terjadi pada pasien infeksi COVID-19 dengan beberapa opasitas dan konsolidasi dengan atau tanpa *airbronchogram* yang terutama terdistribusi pada lesi paru perifer.⁵

Metodologi

Artikel review ini ditelusuri melalui PubMed dan Google Scholar diperoleh 776 artikel dengan kata kunci “COVID-19” dan “Sindrom Distres Pernapasan Akut (*Acute Respiratory Distress Syndrome*)” dan “Cedera Paru Akut (*Acute Lung Injury*)”, kemudian artikel disaring sesuai dengan kebutuhan topik yang akan dibahas. Terdapat 15 artikel dikeluarkan karena terjadi duplikasi pada judul artikel. Beberapa artikel kemudian juga diseleksi karena tidak terkait dengan topik bahasan dan kriteria yang telah ditentukan. Berikut ini merupakan kriteria inklusi dan eksklusi yang dipakai dalam *literature review*, yaitu: jurnal penelitian dan *text book* yang dipublikasi dalam rentang waktu 2011-2021, jurnal dan *text book* yang memiliki hasil yang sama dengan review literature yang dibuat, dan jurnal dalam bahasa Indonesia atau Inggris. Kriteria eksklusi ialah jurnal tidak ditampilkan secara keseluruhan (*full text*) atau hanya pratinjau, tema dalam jurnal tidak sama dengan tema tinjauan pustaka, sehingga didapatkan 10 artikel dari *PubMed* dan *Google Scholar* yang dapat memenuhi kriteria dan digunakan dalam artikel review ini. Hasil ekstraksi data dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Data

No	Penulis	Judul	Tahun	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
1	Gallelli <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	<i>Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin</i>	2020	Meninjau patofisiologi dan agenterapeutik COVID-19 hingga saat ini, kemudian diskusikan kemungkinan peran escin, yang telah menunjukkan efek antiinflamasi dan antivirus yang kuat secara <i>in vitro</i> dan efek pada cedera paru akut <i>in vivo</i> , termasuk hewan dan manusia, dalam pengelolaan cedera paru akut (ALI) selama infeksi COVID-19	Kajian Pustaka	Meninjau data literatur yang terkait dengan penggunaan escin, agen yang mempunyai efek anti-virus dan anti-inflamasi yang kuat pada cedera paru-paru, menyarankan bahwa itu dapat mewakili peluang terapeutik sebagai terapi tambahan di ALI terkait dengan infeksi COVID-19

2	Taghavi-Farahabadi et al. (2020) ²³	<i>Hypothesis for the management and treatment of the COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome and lung injury using mesenchymal stem cell-derived exosomes</i>	2020	Mengetahui hipotesis untuk pengelolaan dan pengobatan sindrom gangguan pernapasan akut yang diinduksi COVID-19 dan cedera paru menggunakan eksosom yang diturunkan dari sel punca mesenkim	Kajian Pustaka	Eksosom menerapkan efek imunomodulator dan perbaikan jaringan yang sama dari MSC dan tidak memiliki masalah terkait dengan pemeliharaan sel dan suntikan. Untuk menyelidiki hipotesis, MSC harus diisolasi dari jaringan dan dikarakterisasi. Kemudian, eksosom harus diisolasi dari supernatan dan dikarakterisasi. Eksosom ini harus disuntikkan ke dalam transgenic hewan untuk COVID-19. Pada bagian akhir, penilaian fungsi paru, pemeriksaan histologis, mikro-CT, leukosit diferensial, analisis <i>viral load</i> , uji sitokin, dan analisis tingkat CRP dapat diselidiki. Perawatan COVID-19 saat ini difokuskan pada terapi suportif dan belum ada vaksin yang dikembangkan.
3	Putra et al. (2021) ¹⁵	Penggunaan <i>Ventilatory Ratio dan Alveolar Dead Space Fraction</i> sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien COVID-19 dengan <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	2021	Menganalisa <i>ventilatory ratio (VR)</i> dan <i>dead space fraction (Vd/Vt)</i> yang digunakan pada pasien yang mengalami COVID-19 dengan ARDS sebagai prediktor mortalitas	Analitik kohort retrospektif	Dari 80 subjek didapatkan 77 yang memenuhi kriteria. Terdapat hubungan yang signifikan antara nilai VR dan mortalitas dimana $p = 0,001$, <i>cut off</i> 1,84, sensitivitas 84,2%, spesifisitas 85%, RR: 30,22; CI 95%: 7,31–124,89. Terdapat pula hubungan yang signifikan antara Vd/Vt dan mortalitas dengan $p = 0,001$. Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan korelasi yang kuat antara VR dengan Vd/Vt dengan $p=0,001$ dan koefisien korelasi 0,704
4	Hidayah (2020) ¹¹	Manajemen Perawatan Pada Pasien Dengan <i>Transfusion Related Acute</i>	2020	Mengetahui penatalaksanaan suportif pasien yang berfokus dengan bantuan pernafasan seperti	Kajian Pustaka	Penatalaksanaan suportif menggunakan oksigen atau ventilasi mekanik diketahui sebagai satu-satunya bantuan agar dapat mendukung pasien

		<i>Lung Injury (TRALI) Di Ruang ICU</i>		oksigen ataupun ventilasi mekanik		kembali dalam keadaan baik. Tenaga medis diminta untuk selalu waspada serta menyadari onset terjadinya TRALI sehingga penanganan pasien pun dapat dilakukan dengan baik dan tepat. (TRALI adalah kejadian morbiditas dan juga mortalitas mendasar pada ICU)
5	Yeates <i>et al.</i> (2021) ¹²	<i>Improved outcomes over time for adult COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome or acute respiratory failure</i>	2021	Memeriksa tren kematian, ventilasi mekanis, dan biaya selama enam bulan pertama pandemi untuk pasien dewasa COVID-19 yang menderita ARDS atau ARF	<i>Cohort Study</i>	Tingkat ventilasi mekanik adalah 34,1% dan kematian di rumah sakit adalah 22,5%. Tingkat kematian berkisar dari 5,6% untuk pasien yang berusia 18-30 tahun hingga 38,8% untuk pasien yang berusia lebih dari 75 tahun. 51,4% pasien dipulangkan ke rumah, 20,4% ke rumah sakit perawatan jangka panjang/fasilitas lain. Tingkat ventilasi mekanis cenderung turun ($p < 0,01$) dari 53,8% di bulan Maret menjadi 20,3%. Tingkat kematian pada pasien dengan ventilasi mekanik serupa dari Maret-Mei dibandingkan dengan Juni-Juli (46,8% vs 47,0%, $p = 0,76$). Tingkat kematian pada pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik menurun dari Maret-Mei dibandingkan dengan Juni-Juli (13,5% vs 4,6%, $p < 0,01$).
6	Grimaldi <i>et al.</i> (2020) ²⁴	<i>Characteristic s and outcomes of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Belgian and French intensive care units</i>	2020	Mengetahui efektivitas terapi antivirus pada sebagian besar pasien parah di bawah ventilasi mekanis untuk ARDS terkait Covid-19	Observasional Multisenter	Tidak ada strategi antivirus yang meningkatkan peluang untuk hidup dan lepas dari ventilasi mekanis pada hari ke 28 dibandingkan dengan strategi SOC (<i>standard of care</i>)/tatalaksana standar (OR 0,48 95%CI (0,18-1,25); OR 0,96 (0,47-2,02) dan OR 1,43 (0,53-4,04) untuk L/R

according to antiviral strategies: the COVADIS multicentre observational study

(lopinavir/ritonavir), OHQ (*hydroxychloroquine*) dan perlakuan lainnya). Gangguan ginjal akut selama tinggal di ICU sering terjadi (55%); insidennya lebih tinggi pada pasien yang menerima lopinavir (66 vs 53%, $P=0,03$). Penggunaan L/R dikaitkan dengan peningkatan risiko terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*/RRT). (OR 2,52 95%CI1,16–5,59).

7	Ziehr et al. (2020) ¹⁴	<i>Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study</i>	2020	Menjelaskan karakteristik kegagalan pernapasan COVID-19 dan responsnya terhadap terapi ARDS	<i>Cohort Study</i>	Pada 66 pasien dengan ventilasi mekanis dan menetapkan protokol ARDS. Hampir semua pasien yang mengalami dyspnea, diintubasi pada hari masuk rumah sakit. Setelah memulai ventilasi mekanis, pasien memiliki median $PaO_2:FiO_2$ 182, fraksi <i>dead space</i> 0,45, dan kepatuhan 35 mL/cm H_2O . Peningkatan oksigenasi dan kepatuhan dengan posisi tengkurap/ <i>prone ventilation</i> . Di antara 31 pasien yang menjalani <i>prone ventilation</i> , rasio median $PaO_2:FiO_2$ pada posisi terlentang adalah 150 (IQR, 125-183) dan kepatuhan adalah 33 mL/cm H_2O (IQR, 26-46 mL/cm H_2O) segera sebelum tengkurap. Setelah posisi tengkurap, $PaO_2:FiO_2$ meningkat menjadi 232 (IQR, 174–304) dan kepatuhan meningkat menjadi 36 mL/cm H_2O (IQR, 33–44 mL/cm H_2O). Dua belas pasien (38,7%) menerima blokade neuromuskular bersamaan. PEEP median adalah 13 cm H_2O (IQR, 12–15 cm H_2O) saat terlentang di semua titik waktu, dan
---	-----------------------------------	--	------	---	---------------------	--

						14 cm H ₂ O (IQR, 12–15 cm H ₂ O) dalam posisi tengkurap.
8	Gaghaube et al. (2021) ²⁵	Karakteristik Gambaran Histologis Paru-Paru Pasien COVID-19	2021	Mengetahui gambaran histologis paru-paru pada pasien yang mengalami COVID-19.	Kajian Pustaka	Karakteristik sebuah gambaran histologis paling sering ditemukan ialah pola <i>diffuse alveolar damage</i> pada pasien. <i>Diffuse alveolar damage</i> adalah keadaan yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan <i>acute lung injury</i> atau cedera paru akut.
9	Boretti et al. (2020) ²⁶	<i>Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome</i>	2020	Meninjau penggunaan serta efek Intravena (IV) Vitamin C (Vit-C) pada respons sistem kekebalan, sifat antivirus IV Vit-C, dan sifat antioksidan IV Vit-C untuk dapat mengatasi karakteristik badai sitokin dari Sindrom Distress Pernafasan Akut (ARDS) yang terjadi pada COVID-19	Kajian Pustaka	Penggunaan IV Vit-C untuk pengobatan pneumonia terinfeksi COVID-19 yang parah sangat diperlukan. COVID-19 dapat terus terjadi di masa depan. Penggunaan IV Vit-C sebagai agen universal untuk ARDS memiliki manfaat di balik COVID-19. Studi klinis tambahan dari IV Vit-C dan VC oral menargetkan situasi lain melalui mekanisme yang berbeda diperlukan untuk dapat dikembangkan sesegera mungkin.
10	Zhou et al. (2020) ⁷	<i>Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China.</i>	2020	Memasukkan semua pasien rawat inap dewasa (≥18 tahun) dengan COVID-19 yang dikonfirmasi dari laboratorium Rumah Sakit Jinyintan dan Rumah Sakit Paru Wuhan (Wuhan, Cina) baik pasien yang telah dipulangkan atau yang telah meninggal pada 31 Januari 2020. Data demografi, klinis, pengobatan, dan laboratorium, termasuk sampel serial untuk deteksi RNA virus, diambil dari	A Retrospective Cohort Study	Pada penelitian ini didapatkan 191 pasien (135 dari Rumah Sakit Jinyintan dan 56 dari Rumah Sakit Paru Wuhan). Diantaranya terdapat 137 pasien yang dipulangkan dan 54 pasien yang meninggal di rumah sakit. Beberapa pasien diketahui memiliki penyakit penyerta, dimana 58 pasien dengan hipertensi adalah yang paling umum (30%) diikuti oleh 36 pasien diabetes (19%) dan 15 pasien dengan penyakit <i>coronary heart disease/acute respiratory distress syndrome</i> (8%). Kemudian telah menunjukkan

catatan medis elektronik dan dibandingkan antara yang selamat dan yang tidak bertahan untuk mengeksplorasi faktor risiko yang terkait dengan kematian di rumah sakit

kemungkinan bahwa terjadi peningkatan kematian di rumah sakit dengan pasien yang memiliki usia lebih tua dan mempunyai penyakit komorbid atau penyerta

Pembahasan

Cedera paru akut dan sindrom distress pernapasan akut diketahui dapat disebabkan oleh infeksi Virus COVID-19 yang mempunyai hubungan dengan badai sitokin inflamasi.⁶ Berdasarkan penelitian juga didapatkan bahwa ARDS merupakan salah satu faktor komorbid atau penyerta yang terdapat pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Dimana sepsis merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien diikuti dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) beserta gangguan pernapasan lainnya.⁷ *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) ini dapat disebabkan oleh perlukaan pada paru yang sifatnya akut yang diakibatkan oleh COVID-19. ARDS juga mencegah masuknya oksigen ke dalam paru sehingga dapat mengakibatkan kematian.⁷

Edema dan cedera paru akut telah terbukti dapat dialami pada pasien yang sedang terinfeksi COVID-19 dikarenakan terjadi kekeruhan dan konsolidasi multipel dengan atau tanpa *airbronchogram* terutama yang terdistribusi pada lesi paru perifer meskipun radiografi pada dada terlihat tidak spesifik/nondiagnostik (Gambar 1). Sedangkan pasien dengan penyakit yang lebih ringan hanya mempunyai kekeruhan ground-glass, yang terlihat dari cairan yang kurang edema dan sering membaik setiap waktu. Dengan terjadinya tingkat keparahan yang lebih besar atau seiring dengan perkembangan pada penyakitnya, maka kepadatan, distribusi kekeruhan, lesi konsolidasi lobular dan subsegmental bilateral juga akan turut meningkat. Pada pasien dengan infeksi COVID-19 terjadinya Cedera Paru Akut juga tingkat keparahannya merupakan faktor penentu utama prognosis.⁸



Gambar 1. Toraks pasien Covid-19 dengan ARDS berat⁸

Cedera paru akut dan sindrom distress pernapasan akut atau ARDS didiagnosis

merupakan kegagalan hipoksemi akut pada pernafasan, yang bukan disebabkan oleh

meningkatnya tekanan pada kapiler paru. Cedera paru akut merupakan prekursor ARDS sehingga bentuk lebih ringan dari ARDS biasa disebut dengan *Acute Lung Injury* (ALI).⁹ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Gallelli *et al.* (2020) terkait penggunaan escin, dimana escin merupakan agen yang mempunyai efek anti-inflamasi dan anti-virus yang kuat pada cedera paru dan hasilnya terbukti terjadi perubahan yang cukup berarti dengan penyuntikan escin yang didapatkan masih bisa untuk menurunkan angka kematian tikus. Escin juga telah menunjukkan bahwa hal tersebut dapat melemahkan ALI dan menghambat terjadinya sekresi sitokin pada hewan dan juga manusia.¹⁰

Berhentinya oksigen yang masuk ke darah disebabkan oleh cedera paru akut, sehingga pasien membutuhkan bantuan pernapasan seperti halnya ventilator dikarenakan tidak bisa bernapas dengan baik. Melalui proses ventilasi buatan ini akan mendorong gas di bawah tekanan ke bagian paru-paru. Namun, ventilasi buatan ini bisa mengakibatkan kerusakan paru-paru yang lebih lanjut. Tetapi menimbang kebutuhan pasien akan ventilator dan melihat efek yang ditimbulkan dapat menyebabkan kerusakan paru lebih lanjut, maka diarahkan pencarian jenis yang lebih lembut dari ventilasi lainnya. Ventilasi cairan parsial (*partial liquid ventilation*) merupakan satu diantara ventilasi yang penggunaannya lebih lembut tersebut. Pada ventilasi ini memanfaatkan cairan khusus perfluorocarbon, yang bukan merupakan gas pada ventilator tradisional. Pada perkembangan selanjutnya juga ditemukan, bahwa tidak terdapat bukti pasti yang menyatakan *partial liquid ventilation* dapat menurunkan durasi dari pemakaian ventilasi atau risiko kematian, serta diketahui juga dari sejumlah bukti yang menyatakan hal tersebut dapat menyebabkan risiko komplikasi yang meningkat, meliputi rendahnya kadar oksigen pada darah, tekanan darah dan denyut jantung rendah, serta kebocoran udara yang berasal dari paru-paru dan juga kolaps jantung. Dalam hal ini penting adanya penanganan suportif dengan oksigen ataupun ventilasi mekanik agar dapat tetap mendukung pasien kembali dengan keadaan membaik.¹¹

Penelitian di tahun 2020 juga ditemukan bahwa tingkat penggunaan ventilasi mekanis cenderung turun dari 53,8% di bulan Maret menjadi 20,3%.¹² Tingkat kematian pada pasien

yang tidak memerlukan ventilasi mekanis menurun dari Maret-Mei dibandingkan dengan Juni-Juli (13,5% vs 4,6%). Hal ini mungkin dapat disebabkan karena terapi baru, termasuk remedesivir dan kortikosteroid yang dapat mengurangi kebutuhan intubasi. Selain itu, diduga bahwa posisi tengkurap, *high-flow nasal cannula* dan perubahan intubasi juga berkontribusi pada penurunan nyata dalam tingkat ventilasi mekanis ini.¹³ Hasil serupa terkait *prone ventilation* juga ditemukan pada penelitian dimana didapatkan peningkatan oksigenasi dan kepatuhan dengan posisi tengkurap/prone ventilation.¹⁴

Penelitian juga telah dilakukan oleh Putra *et al.* (2021) untuk menganalisis penggunaan *Ventilatory Ratio* (VR) dan V_d/V_t pada pasien COVID-19 yang mengalami ARDS dimana bisa dijadikan sebagai prediktor mortalitas pasien yang didapatkan dari hubungan signifikan antara nilai VR dan mortalitas (nilai $p=0,001$; *cut off* 1,84; sens 84,2%; spe 85%; RR 30,22; CI 95%: 7,31–124,89). Dimana kejadian mortalitas dengan nilai $p < 0,001$ telah menunjukkan V_d/V_t dan mortalitas memiliki hubungan yang signifikan. Dalam uji analisis spearman juga didapatkan bahwa VR dan V_d/V_t mempunyai hubungan kuat bersama koefisien korelasi 0,704 dan $p=0,001$. Sehingga, VR serta V_d/V_t terbukti bisa dijadikan prediktor mortalitas dimana antara kedua hal tersebut juga memiliki hubungan yang kuat. Baik VR dan juga V_d/V_t keduanya dapat saling menggantikan.^{13,15} V_d/V_t sendiri merupakan prediktor independen mortalitas pada ARDS yang penggunaannya jarang dilakukan dalam praktik dikarenakan pengukuran *dead space fraction* oleh Enghoff yang menggunakan kantong douglas untuk mengukur PECO sedangkan VR adalah indeks gangguan efisiensi ventilasi yang lebih sederhana dan memungkinkan penilaian yang lebih cepat terhadap adekuat tidaknya ventilasi serta berkorelasi baik dengan *dead space* pada pasien dengan ARDS. VR diketahui menjadi pemeriksaan yang lebih praktis dan efektif dalam praktik penggunaan sehari-hari dibandingkan dengan V_d/V_t .¹³⁻¹⁵

Rehabilitasi paru tampaknya juga aman pada pneumonia COVID-19. Namun, harus dilakukan secara individual dan dengan pendekatan multidisiplin yang bijaksana termasuk ahli fisioterapi, okupasi, terapis wicara, dan terapis menelan, untuk bisa meningkatkan kemungkinan hasil positif

jangka pendek dan jangka panjang. Sebelum memulai rehabilitasi paru, perlu dilakukan penilaian yang komprehensif. Hasil penilaian ini juga kemudian dapat dikombinasikan dengan daya tahan aerobik pasien, kekuatan otot, keseimbangan, dan fleksibilitas untuk memberikan rekomendasi rehabilitasi individual dan progresif. Rekomendasi sebagian besar meliputi: pertama, latihan aerobik seperti jalan kaki, jalan cepat, jogging, berenang, dan lain-lain., dimulai dari intensitas rendah dan secara bertahap meningkatkan intensitas dan durasi, 3-5 kali seminggu, 20-30 menit setiap kali. Lalu kedua, latihan kekuatan: latihan ketahanan progresif dianjurkan. Dimana interval latihan setiap kelompok adalah 2 menit, 2-3 kali/minggu dan beban latihan meningkat 5%-10% setiap minggunya. Ketiga, latihan keseimbangan: pasien dengan disfungsi keseimbangan harus dilibatkan dalam latihan keseimbangan, termasuk latihan keseimbangan tanpa maupun dengan instrumen. Dan keempat, latihan pernapasan: jika pasien memiliki gejala, seperti sesak napas, mengi, dan kesulitan mengeluarkan dahak, latihan mode pernapasan, seperti manajemen posisi tubuh, penyesuaian ritme pernapasan, latihan pernapasan kelompok otot pernapasan, dan pelatihan ekspektorasi, harus diatur dalam kombinasi dengan hasil evaluasi.¹⁶

Studi lain juga telah menunjukkan kasus yang selamat dari COVID-19 setelah mengalami ARDS. Usia, sedikit komorbiditas, penerapan terapi suportif dini, antibiotik awal dan penggunaan ventilator mekanik yang tepat waktu merupakan banyak faktor yang akan berperan dalam keberlangsungan hidup pasien. Untuk dapat menangani pasien dengan optimal dibutuhkan diagnosis yang cepat, penggunaan alat diagnosis yang bijaksana, serta pengobatan yang efektif termasuk antibiotik, antivirus, antijamur, dan terapi suportif. Pada kasus ini juga menunjukkan bahwa pentingnya untuk melakukan diagnosis dini serta pengobatan yang efektif terutama bagi pasien COVID-19 yang mengalami ARDS.^{17,18}

Berikut tatalaksana pasien COVID-19 kritis dengan sindrom gawat pernapasan akut.¹⁹⁻²¹

1. Kenali adanya kegagalan pernapasan hipoksemia berat apabila tidak terdapat respon bagi pasien yang mengalami gawat pernapasan dengan terapi oksigen yang standar

2. Intubasi endotrakea perlu dilakukan oleh petugas yang berpengalaman dan terlatih serta tetap melaksanakan kewaspadaan *airborne*.
3. Pada pasien ARDS yang akan diberikan ventilasi mekanik dapat diberikan rekomendasi berikut:
 - a. Lakukan ventilasi mekanik volume alveolar yang rendah (4-8 mL/kg dengan prediksi berat badan (PBW) serta tekanan rendah dari inspirasi (tekanan plateau < 30 cmH₂O).
 - b. Bagi yang mengalami ARDS berat diharapkan dapat melakukan ventilasi dengan keadaan yang mengharuskan untuk telungkup hingga 12-16 jam per hari.
 - c. Pada penderita ARDS tanpa hipoperfusi jaringan dapat menggunakan strategi tatalaksana cairan konservatif.
 - d. Perhatikan penggunaan kateter yang tertutup (*in-line*) agar dapat melakukan penghisapan pada saluran pernapasan serta tabung endotrakeal yang tertutup rapat ketika akan dilakukan pelepasan.
2. Menggunakan sistem oksigen noninvasif atau dengan tingkat aliran yang tinggi melalui rekomendasi berikut.
 - a. HFNO (*High Flow Nasal Oxygen*) baiknya akan diberikan kepada pasien yang mengalami kegagalan pernapasan hipoksemia saja.
 - b. NIV (*Non-invasive ventilation*) baiknya juga akan diberikan untuk pasien tertentu yang mengalami gagal napas hipoksemia.
 - c. Pemberian HFNO ataupun NIV pada pasien lebih baik selalu diperhatikan agar diketahui apabila terjadi keadaan klinis yang memburuk pada pasien.
3. Penderita ARDS dimana strategi ventilasi untuk perlindungan paru gagal dengan rekomendasi berikut. Di tempat telah tersedia para tenaga ahli dengan bantuan *Extracorporeal*

Membrane Oxygenation (ECMO), mempertimbangkan untuk merujuk pasien dengan hipoksemia refraktori meskipun telah dilakukan ventilasi pelindung paru.

Pada pedoman penatalaksanaan COVID-19 untuk pasien terkonfirmasi dengan gejala berat dan kritis juga dapat diberikan antiinflamasi berupa kortikosteroid maupun antiinterleukin-6. Kortikosteroid yang dapat diberikan berupa deksametason (6 mg/24 jam selama 10 hari) atau kortikosteroid yang lain setara hidrokortison pada kasus berat dengan terapi oksigen atau ventilator. Antiinterleukin-6 atau tocilizumab dapat menekan efek IL-6 pada inflamasi paru dan vaskular, sehingga bisa diberikan pada awal peradangan paru dan sistemik. Namun, tocilizumab memiliki efek immunosupresan yang bisa mengakibatkan infeksi sekunder. Oleh karena itu, pemberian yang terlambat terutama untuk pasien yang sudah lama menggunakan ventilator perlu untuk dihindari. Adapun tanda bahwa inflamasi COVID-19 sudah mulai berat namun belum kritis bisa dilihat dari *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score <3, CURB-65 score > 2, atau SpO₂ < 93% RR > 30 kali/menit, atau pada *Chest X-ray* (CXR) didapatkan infiltrat multilobus bilateral, dengan salah satu penanda biologis berikut: D-dimer ≥ 0,7 µg/L, IL-6 ≥ 40 pg/mL, Limfosit < 800 × 10⁹/L, Ferritin ≥ 700 µg/L, Fibrinogen > 700 mg/dL, CRP > 25 mg/L. Vitamin C, D, dan E dapat diberikan. Pengobatan lain seperti plasma konvalesens, sel punca IVIG, HFNC/Ventilator juga dapat dipertimbangkan sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan di fasilitas kesehatan.²²

Kesimpulan

Sindrom distress pernapasan akut yang terjadi dapat diakibatkan karena hubungan antara infeksi dari COVID-19 dan badai sitokin inflamasi. Kegagalan pernapasan seperti hipoksemi akut dapat terjadi karena perwujudan dari ALI dan ARDS, bukan dikarenakan meningkatnya tekanan kapiler paru. Pada pasien, manajemen dan terapi yang sesuai sangat diperlukan. Penerapan terapi suportif sejak dini, pemberian antibiotik lebih awal serta penggunaan ventilator mekanik yang

tepat waktu perlu dilakukan agar dapat segera mengobati pasien dengan penyakit cedera paru.

Daftar Pustaka

1. Conhecimento RDI. Coronavirus COVID-19 global cases by the center for systems science and engineering (CSSE). 2020.
2. Cai A, McClafferty B, Benson J, Ramgobin D, Kalayanamitra R, Shahid Z, *et al.* COVID-19: catastrophic cause of acute lung injury. *South Dakota Medicine*. 2020;73(6).
3. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3), 364 -74.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223): 507-13.
5. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8): 692-4.
6. Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *The Journal of Immunology*. 2015;194(3): 855-60.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054 - 62.
8. Hidayat DI, Raharjo SB. The successful management of COVID-19 patient with severe ARDS using standard therapy. *Jurnal Respiriologi Indonesia*. 2021;41(2): 146-55.
9. Amin Z, Purwoto J. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2012;4072-9.
10. Gallelli L, Zhang L, Wang T, Fu F.

- Severe acute lung injury related to COVID-19 infection: A review and the possible role for escin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;60(7): 815-25.
11. Hidayah AN. Manajemen perawatan pada pasien dengan transfusion related acute lung injury (TRALI) di ruang ICU. *Jurnal Berita Ilmu Keperawatan*. 2020;13(2): 75-83.
 12. Yeates EO, Nahmias J, Chinn J, Sullivan B, Stopenski S, Amin AN, *et al*. Improved outcomes over time for adult COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome or acute respiratory failure. *Plos One*. 2021;16(6).
 13. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020; 24(1):28.
 14. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, *et al*. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560-4.
 15. Putra MK, Utariani A, Semedi BP, Waloejo CS, Hardiono H. Penggunaan ventilatory ratio dan alveolar dead space fraction sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 dengan Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 2021;8(1): 10-7.
 16. Yang L, Yang T. Rehabilitasi paru untuk pasien dengan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19). *Chronic Dis Transl Med*. 2020; 6(2): 79–86.
 17. Quinteros-Morales L, Schultz MJ, Bringué J, Calfee CS, Camprubí M, Cremer OL, *et al*. Estimated dead space fraction and the ventilatory ratio are associated with mortality in early ARDS. *Ann Intens Care*. 2019;9(1):128.
 18. Semedi BP, Setiawati R, Meliana RY, Kusmiati T, Permatasari A, Bakhtiar A, *et al*. Survival of a coronavirus disease-2019 (COVID-19) patient with *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) in DR. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia. *Folia Medica Indonesiana*. 2020;56(3).
 19. Cheung JCH, Ho LT, Cheng J, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4): e19.
 20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
 21. Rimensberger PC, Cheifetz IM, *et al*. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16: S51-S60.
 22. Burhan, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, *et al*. Pedoman tatalaksana Covid-19. Edisi 3. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2020.
 23. Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M, Soudi S, Hashemi SM. Hypothesis for the management and treatment of the COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome and lung injury using mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Medical hypotheses*. 2020;144, 109865.
 24. Grimaldi D, Aissaoui N, Blonz G, Carbutti G, Courcelle R, Gaudry S, *et al*. Characteristics and outcomes of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Belgian and French intensive care units according to antiviral strategies: the COVADIS multicentre observational study. *Ann. Intensive Care*. 2020;10:131.
 25. Gaghaube AM, Kaseke MM, Kalangi SJ. Karakteristik gambaran histologist paru-paru pasien COVID-19. *eBiomedik*. 2021;9(1).
 26. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharma Nutrition*. 2020;12,100190.