

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Pasien yang di rawat di unit perawatan intensif (UPI) baik dengan atau tanpa pembedahan, mempunyai risiko tinggi terserang jamur invasif.<sup>1</sup> Hal ini dikarenakan kondisi klinis dan tatalaksana pada pasien unit perawatan intensif yang menjadi faktor risiko terjadinya infeksi invasif oleh jamur, antara lain penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka waktu lama, penyakit penyerta yang mengakibatkan kondisi imunokompromais, pemakaian obat-obat immunosupresan, pemberian nutrisi total parenteral atau *Total parenteral Nutrition* (TPN), dan pemakaian alat-alat invasif antara lain *central venous catheter* (CVC) dan ventilator.<sup>2</sup>

Angka kematian yang disebabkan oleh jamur invasif cukup tinggi, studi prospektif di 29 unit perawatan intensif di Spanyol pada tahun 2010 sampai 2011 menunjukkan angka kematian karena jamur invasif di unit perawatan intensif dalam 30 hari sejak diagnosis kandidemia ditegakkan adalah 47%.<sup>3</sup> Beberapa genus jamur yang sering menyebabkan infeksi jamur invasif, diantaranya adalah *Candida spp* dengan angka 750.000 infeksi per tahun, *Aspergillus spp* dengan angka 300.000 infeksi per tahun dan *Cryptococcus spp* dengan angka 223.000 infeksi pertahun.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis dari infeksi jamur invasif juga cukup beragam dan tergantung pada organ yang terdampak. Manifestasi klinis infeksi jamur invasif di antaranya demam, batuk, sesak napas, kelelahan, syok sepsis, mual, muntah, kaku kuduk, penurunan kesadaran, dan nyeri kepala.<sup>5,6</sup> Berbagai manifestasi yang tidak spesifik ini juga menjadi tantangan bagi klinisi untuk mendiagnosis infeksi jamur invasif.<sup>5,7</sup> Hal ini menyebabkan hanya sedikit diagnosis infeksi jamur invasif yang

ditegakkan saat pasien masih hidup.<sup>8</sup> Namun demikian, pemberian antijamur empirik yang luas dan tidak spesifik dapat meningkatkan biaya pengobatan yang tidak perlu dan meningkatkan risiko terjadinya resistensi terhadap antijamur.<sup>9</sup>

Ventilasi mekanik sangat terkait dengan kolonisasi jamur pada saluran pernapasan dan saluran kemih.<sup>10</sup> Gambaran klinis infeksi jamur tidak spesifik dan infeksi jamur paru sering kali muncul secara radiologis sebagai bayangan pneumonia yang dapat dengan mudah disalahartikan sebagai infeksi bakteri. Ini merupakan tantangan diagnostik yang menyebabkan peningkatan angka kematian, terutama pada pasien di unit perawatan intensif.<sup>11</sup>

Infeksi jamur invasif merupakan komplikasi yang sering terabaikan namun sering kali mengancam jiwa bagi pasien yang sakit kritis. Presentasi klinisnya bervariasi, mulai dari infeksi kulit superfisial yang relatif tidak berbahaya hingga penyakit invasif yang mengakibatkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), fungemia (jamur dalam darah), dan meningoensefalitis.<sup>12</sup>

Menurut The *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) Network pada tahun 2019, dari 50 negara menunjukkan bahwa prevalensi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sebesar 10,4% dari total pasien rawat di unit perawatan intensif (UPI) dan 23% pasien yang menggunakan ventilasi. Selain itu, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) didiagnosis 2,3-3% pada pasien pediatrik di unit perawatan intensif pediatrik internasional (PICU), dengan perkiraan kematian 17-33%. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat terjadi pada seluruh usia, tetapi lebih sering terjadi pada pasien dewasa. Sepsis, aspirasi cairan atau isi lambung, serta transfusi multiple (>15 unit/24 jam) berhubungan dengan

risiko tinggi terhadap *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Angka mortalitas akibat ARDS adalah 35%-46% tergantung derajat keparahan gejala, usia, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), adanya komorbid paru dan non- paru dan beberapa faktor lainnya.<sup>13</sup>

Tingginya angka mortalitas terkait *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) paling sering disebabkan oleh *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) sekitar 35%. Kematian yang disebabkan oleh hipoksemia refrakter hanya 16% dari seluruh kasus. Fokus utama penegakan diagnosis tetap pada empat gejala klinis yaitu onset gagal nafas yang berhubungan dengan perburukan klinis pasien, edema paru selain karena sebab hidrostatis, temuan foto toraks, dan tingkat hipoksemia. Penegakan diagnosis dan manajemen terapi holistik pada tahap awal penyakit merupakan hal yang penting dalam menurunkan kasus Morbiditas dan Mortalitas, Pendekatan terapi terkini untuk *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah meliputi bantuan ventilasi mekanik (ventilator), perawatan suportif dan terapi farmakologis. Prinsip utama terapi bagi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan atau tanpa *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) meliputi: Pengidentifikasian dan terapi penyebab dasar *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), Menghindari cedera paru sekunder misalnya aspirasi, barotrauma, infeksi nosokomial atau toksisitas oksigen. Mempertahankan penghantaran oksigen yang adekuat ke end-organ. Mengoptimalkan fungsi kardiovaskuler serta keseimbangan cairan tubuh dan dukungan nutrisi guna meminimalisir prognosis yang buruk bagi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).<sup>13,14</sup>

Penegakan diagnosis dini secara definitif dan penggunaan obat yang tepat menjadi faktor penting untuk memperbaiki luaran pasien infeksi jamur. Namun data yang menggambarkan hubungan langsung antara infeksi jamur dan ARDS di unit perawatan intensif khususnya di Indonesia masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi proporsi infeksi jamur dan hubungan potensialnya terhadap kejadian ARDS pada pasien dengan ventilasi mekanik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana karakteristik klinik pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?
2. Apakah ada hubungan antara karakteristik klinik pasien dan kejadian ARDS pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?
3. Apakah ada hubungan antara karakteristik klinik pasien dan kejadian infeksi jamur saluran pernafasan bawah pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?
4. Apakah ada hubungan antara infeksi jamur saluran pernafasan bawah dan kejadian ARDS pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk melihat bagaimana karakteristik klinik pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?
2. Untuk melihat apakah ada hubungan antara karakteristik klinik pasien dan kejadian ARDS pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?
3. Untuk melihat apakah ada hubungan antara karakteristik klinik pasien dan kejadian infeksi jamur saluran pernafasan bawah pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?
4. Untuk melihat apakah ada hubungan antara infeksi jamur saluran pernafasan bawah dan kejadian ARDS pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP. Wahidin Sudirohusodo ?

### **1.4 Hipotesis**

Tidak ada hubungan antara infeksi jamur dan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Manfaat Ilmiah**

Mengetahui hubungan antara infeksi jamur dan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), diharapkan klinisi dapat meningkatkan pengetahuan dan kompetensinya untuk melakukan pelayanan yang lebih baik terhadap pasien dengan ARDS. Selain itu juga untuk

mendukung penelitian pemeriksaan penunjang dalam hal diagnosis dan dapat memperkirakan prognosis.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Mengetahui hubungan antara infeksi jamur dengan kejadian serta tingkat keparahan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) menjadi masukan dalam panduan deteksi dini terhadap diagnosis dan tatalaksana pasien ARDS sehingga pelayanan terhadap pasien dapat lebih dioptimalisasi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Infeksi Jamur**

##### **2.1.1 Definisi**

Infeksi jamur merupakan salah satu infeksi nosokomial yang menjadi permasalahan serius karena mortalitasnya yang tinggi. Infeksi jamur merupakan kondisi dimana jamur patogen menyebar ke dalam tubuh manusia, dan mengakibatkan infeksi berat dan sistemik yang dapat menyerang berbagai organ dalam, seperti hati, paru-paru, otak, hati, dan berbagai organ lainnya. Infeksi jamur disebabkan oleh *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus spp.*, dan *Candida spp.* Spesies *Candida* merupakan penyebab terbanyak dari infeksi jamur invasif (70-90%), lalu diikuti oleh spesies *Aspergillus* (10-20%). Infeksi jamur seringkali di temukan pada individu dengan kondisi *immunocompromised*, terutama pada pasien rawat di unit perawatan intensif, juga pada penderita HIV/AIDS, penerima transplantasi organ, penggunaan antibiotik spektrum luas, penggunaan ventilator mekanik, hingga penderita *viral pneumonitis*.<sup>15</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Infeksi jamur merupakan salah satu permasalahan serius dalam dunia kesehatan yang menyerang pasien dengan gangguan imunitas (*Immunocompromised*), dimana angka prevalensi insiden infeksi jamur yang diamati meningkat sekitar 1% per tahun selama 10 tahun terakhir tetapi tidak mencapai signifikansi statistik.<sup>16</sup> Di Indonesia sendiri, prevalensi penyakit ini masih sangat terbatas yang mungkin dapat dipengaruhi oleh tantangan dalam diagnosis. Namun

berdasarkan riset yang dilakukan oleh Retno Wahyuningsih dari FK UI pada tahun 2021, di estimasi per tahunnya ada sekitar 7,7 juta kasus infeksi jamur invasif.<sup>17</sup> Salah satu kasus infeksi *Candidaemia*, terjadi pada 10 per 100.000 populasi Indonesia, dengan satu per empatnya berakhir di unit perawatan intensif.<sup>17</sup> Infeksi jamur invasif (IJI) umumnya dibedakan dari mikosis superfisial berdasarkan keterlibatan darah dan situs tubuh steril lainnya atau invasi ke jaringan organ. Meskipun mikosis superfisial menyumbang sebagian besar prevalensi global keseluruhan infeksi jamur, IJI juga dikaitkan dengan morbiditas, mortalitas, dan beban ekonomi yang sangat tinggi.<sup>16</sup>

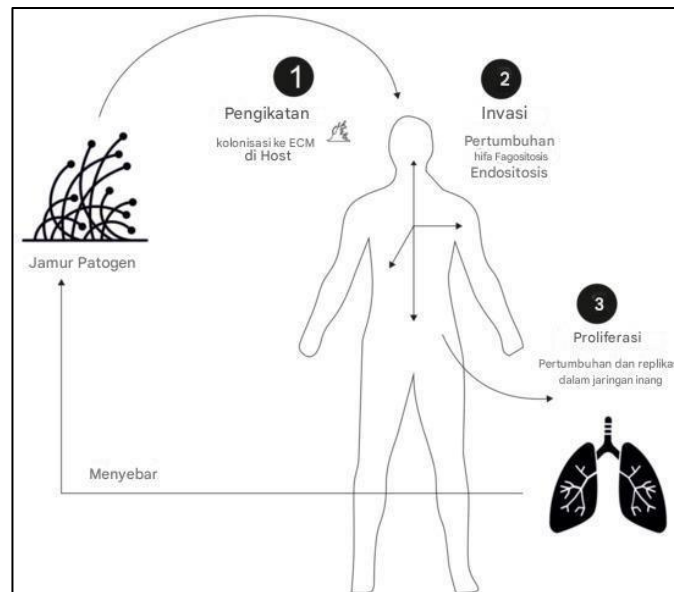
Penyebab infeksi jamur invasif yang cukup banyak adalah *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus spp*, dan *Candida spp*. Spesies *Candida* merupakan penyebab terbanyak dari infeksi jamur invasif (70-90%), lalu diikuti oleh spesies *Aspergillus* (10-20%).<sup>18</sup> Spesies jamur *Candida* adalah patogen yang paling umum menyebabkan jamur invasif.<sup>19</sup> Mereka bertanggung jawab untuk proporsi yang relevan dari semua infeksi aliran darah nosokomial. Dalam penelitian di Swiss didapatkan bahwa sepertiga dari kandidemia terjadi di unit perawatan intensif, dan merupakan pemegang terbesar dalam peningkatan mortalitas dan beban finansial karena perpanjangan lama rawat.<sup>8</sup> Epidemiologi *Candida* telah berubah dalam 20 tahun terakhir. Jika dulu *Candida Albicans* merupakan patogen dominan yang menyebabkan dua pertiga infeksi, namun saat ini spesies *non-albicans* semakin banyak yang dapat diperhatikan bertanggung jawab atas hampir 50% infeksi. Diantaranya *C. Glabraya*, *C. Krusei*, *C. Tropicalis*, dan *C. Parapsiiosis*.<sup>18</sup>

### 2.1.3 Patofisiologi

Infeksi jamur pada paru melibatkan beberapa tahapan utama, yaitu kolonisasi, adhesi, invasi, dan proliferasi dalam jaringan inang. Setiap tahap ini mencerminkan mekanisme spesifik yang memungkinkan jamur untuk bertahan dan berkembang dalam tubuh inang.

1. Kolonisasi: Tahap pertama infeksi jamur adalah kolonisasi, di mana sel jamur berinteraksi dengan sel inang atau matriks ekstraseluler. Proses ini dimediasi oleh komponen dinding sel jamur, seperti adhesin dan glikoprotein, yang berikatan dengan reseptor inang.<sup>20</sup>
2. Adhesi dan Invasi: Setelah kolonisasi, jamur akan menempel dan mulai menyerang jaringan inang. Proses invasi ini dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk pertumbuhan hifa, fagositosis, dan endositosis.<sup>20</sup>
3. Proliferasi: Setelah invasi, jamur akan berkembang biak dalam jaringan inang dengan memanfaatkan nutrisi inang dan menghindari respons imun.<sup>20</sup>
4. Respons Imun dan Kerusakan Jaringan: Infeksi jamur memicu respons inflamasi dari inang, yang sering kali berkontribusi pada kerusakan jaringan dan progresi penyakit. Komponen dinding sel jamur, seperti  $\beta$ -glukan dan kitin, dapat mengaktifkan sel imun inang dan memicu produksi sitokin proinflamasi, yang dapat merusak jaringan dan menyebabkan disfungsi organ.<sup>20</sup>

Secara keseluruhan, keberhasilan infeksi jamur di paru tergantung pada kemampuan jamur untuk melewati setiap tahap ini sambil menghindari atau mengatasi respons imun inang. Proses ini sangat bergantung pada virulensi jamur dan status kekebalan inang, yang dapat mempengaruhi tingkat keparahan penyakit.<sup>20</sup>



**Gambar 1.** Patomekanisme Infeksi Jamur pada paru<sup>20</sup>

Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi jamur pada paru bergantung pada kemampuan sistem imun dalam mengenali dan mengeliminasi patogen. Jamur yang berhasil menjadi patogen pada manusia umumnya memenuhi beberapa persyaratan, seperti mampu tumbuh pada suhu tubuh ( $37^{\circ}\text{C}$ ), menembus barrier jaringan, menyerap dan mencerna jaringan tubuh, serta tahan terhadap sistem imun manusia. Pertahanan tubuh terhadap infeksi jamur melibatkan dua jenis respons imun, yaitu imunitas bawaan (*innate immunity*) dan imunitas adaptif (*adaptive immunity*).<sup>20</sup>

## 1. Imunitas Bawaan (*Innate Immunity*)

Tahap awal infeksi jamur, sistem imun bawaan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama dengan mengandalkan sel-sel imun seperti makrofag, monosit, sel dendritik (DCs), polimorfonuklear (PMNs), sel Natural Killer (NK), *Myeloid-Derived Suppressor Cells* (MDSCs), serta peptida antimikroba seperti defensin, histatin, LL-37, dan serprocidin. Makrofag jaringan berperan penting dalam fagositosis jamur dan pelepasan sitokin serta kemokin untuk merekrut lebih banyak sel imun ke lokasi infeksi. Selain itu, makrofag juga penting dalam pembentukan granuloma, yaitu struktur yang membatasi patogen agar tidak menyebar lebih jauh.<sup>20</sup>

Sel dendritik bertindak sebagai *antigen-presenting cells* (APCs) yang mengenali dan memproses antigen jamur, lalu mempresentasikannya kepada sel T untuk diferensiasi lebih lanjut menuju subset T-helper (Th) seperti Th1, Th2, dan Th17. Subset monosit seperti klasikal, intermediate, dan non-klasikal juga berperan dalam aktivasi respons imun adaptif. Th17, yang diinisiasi oleh monosit melalui stimulasi IL-1 dan prostaglandin E2, sangat penting dalam respons terhadap jamur.<sup>20</sup>

Selain itu, sel NK menghasilkan sitokin IFN- $\gamma$  dan faktor lain yang membantu mengatur aktivitas sel imun lainnya. Neutrofil atau PMNs menyimpan berbagai enzim antijamur, seperti *myeloperoxidase* dan nukleolitik, yang efektif dalam mengeliminasi patogen jamur. MDSCs

terlibat dalam merespons infeksi jamur seperti *Candida albicans* dan *Aspergillus fumigatus* dengan menekan respons imun adaptif yang berlebihan, sehingga mengurangi risiko kerusakan jaringan.<sup>20</sup>

## 2. Imunitas Adaptif (*Adaptive Immunity*)

Imunitas adaptif memberikan respons yang lebih spesifik terhadap infeksi jamur dan terdiri dari respons seluler (*cell-mediated immunity*) dan respons humoral (*humoral immunity*).<sup>20</sup>

- a. Respons Seluler : Dalam respons seluler, sel T CD4+ dan CD8+ berperan dalam memerangi infeksi jamur melalui aktivasi yang dimediasi oleh molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*). Setelah antigen jamur dikenali oleh sel dendritik dan diproses, antigen tersebut disajikan kepada sel T untuk aktivasi. Sel T CD4+ sangat penting dalam melindungi pasien dengan defisiensi imun, seperti pasien HIV/AIDS, yang rentan terhadap infeksi jamur seperti *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, dan *Aspergillus fumigatus*. Pada kondisi defisiensi sel T CD4+, sel T CD8+ menjadi esensial dalam mengeliminasi infeksi jamur dengan sekresi IFN- $\gamma$  yang membantu makrofag menekan pertumbuhan jamur.<sup>20</sup>
- b. Respons Humoral : Respons humoral melibatkan produksi antibodi (imunoglobulin atau Ig), seperti IgM, IgA, dan IgG, yang diproduksi oleh sel B. Antibodi ini berfungsi sebagai opsonin, meningkatkan aktivitas fagositosis sel imun terhadap

antigen pada dinding sel jamur yang sebagian besar terdiri dari polimer karbohidrat dan protein spesifik. Antibodi juga berfungsi untuk mengenali dan membatasi dinamika serta perkembangan dinding sel jamur, sehingga membantu mengendalikan infeksi secara efektif.<sup>20</sup>

#### **2.1.4 Manifestasi Klinis**

Kandidiasis dilaporkan sebagai infeksi jamur terbanyak.<sup>21</sup> Kandidiasis superfisial menyebabkan infeksi pada area mulut, tenggorokan, kulit, kulit kepala, vagina, jari tangan, saluran kemih, saluran pencernaan dan mata. Adapun kandidiasis sistemik lebih banyak didapatkan pada organ dalam, termasuk paru, otak, sirkulasi darah, dan lain lain.<sup>22</sup>

Banyak organ dan sistem tubuh yang berisiko mengalami Kandidiasis invasif (KI) melalui infeksi aliran darah. Pada sistem kardiovaskular, dapat terjadi endokarditis infektif, infeksi karena alat implan intrakardiak maupun intravaskular yang menimbulkan biofilm. Organ saluran cerna, hepatosplenik, dan genitourinari juga rentan mengalami KI, dengan gejala berupa abses. Sistem saraf, osteoartikuler (bentuk tersering berupa osteomielitis vertebral), sistem respirasi (misalnya abses paru *Candida*), sistem penglihatan juga tak luput dari ancaman infeksi *Candida*, termasuk bentuk endoftalmitis.<sup>23,24,25</sup>

Manifestasi klinis Aspergilosis invasif (AI) seringkali tidak spesifik, sangat bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya. Aspergilosis invasif berawal di paru, lalu menyebar secara hematogen ke organ lain, misalnya otak, ginjal, jantung, dan lain-lain. Diagnosis dini sangat penting, terutama pada pasien yang

menggunakan ventilasi mekanis. Pasien AI dapat mengalami demam, menggigil, mengi, batuk dan sesak napas. Nyeri dada pleuritik atau hemoptisis dapat menggambarkan invasi pembuluh darah paru, menyebabkan trombosis dan infark hemoragik. Selain itu dapat terjadi pula komplikasi berat yang mengancam jiwa, termasuk gagal napas akut/ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), syok, gagal organ, dan lain-lain. Trakeobronkitis aspergilosis dapat menyebabkan obstruksi jalan napas pada pasien unit perawatan intensif (UPI).<sup>26-29</sup>

Gagal napas akibat infeksi jamur pada dasarnya melibatkan gangguan serius pada penghalang alveolar-kapiler, yang terdiri dari tiga lapisan utama: lapisan epitel alveolar (pneumosit tipe I dan II), lapisan endotel mikrovascular, serta ruang interstisial yang menghubungkan keduanya. Ketika terjadi infeksi, terutama pada pasien immunokompromais, seperti yang sering kali disebabkan oleh jamur atau patogen atipikal, sistem kekebalan tubuh mengaktifkan respon imun yang kuat, terutama melalui aktivasi makrofag alveolar dan infiltrasi neutrofil. Hal ini merangsang pelepasan sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-1 $\beta$ , dan IL-6, yang menyebabkan kerusakan pada integritas penghalang alveolar-kapiler. Akibatnya, terjadi disfungsi surfaktan dan edema alveolar yang memperparah gangguan pertukaran gas.<sup>30</sup>

Infeksi jamur dapat memicu "*injury direct*" pada paru, yang terjadi langsung pada sisi epitel karena adanya infeksi di paru (misalnya, pneumonia jamur), atau dapat menjadi "*injury indirect*" yang dipicu oleh infeksi di luar paru yang kemudian menyebar, sering kali melalui mediasi faktor-faktor inflamasi yang bersirkulasi. Cedera pada endotel memicu gangguan mikrovasculature dan

pembentukan mikrotrombus, yang menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat dan memperburuk edema paru.<sup>30</sup>

Selain itu, inflamasi berlebihan akibat PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) dan DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) memperparah kerusakan jaringan. Aktivasi reseptor PRRs, seperti TLR4 oleh komponen patogen (misalnya, lipopolisakarida/LPS dari bakteri) atau oleh molekul endogen dari sel yang rusak, mengaktifkan inflammasom dan mendorong sekresi sitokin proinflamasi yang meningkatkan permeabilitas penghalang alveolar-kapiler.<sup>30</sup>

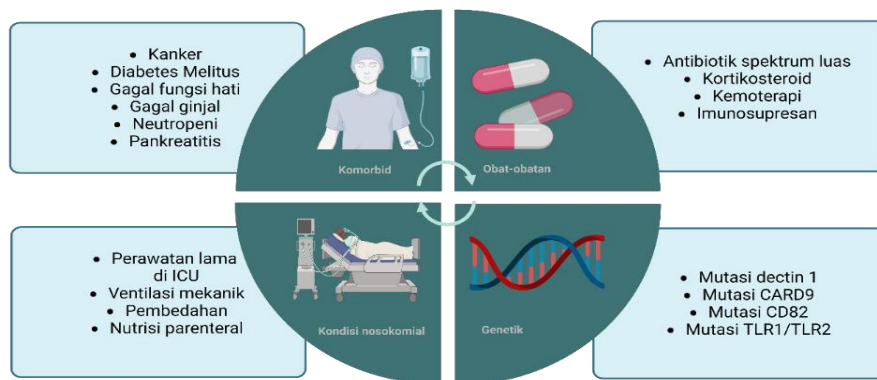
Pada kasus sepsis akibat infeksi jamur, proses inflamasi ini diperkuat oleh kematian sel terprogram seperti piroptosis dan nekroptosis, yang menghasilkan kerusakan jaringan paru. Piroptosis, yang bergantung pada inflammasom, terjadi sebagai respon sel imun terhadap patogen intraseluler, menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi yang meningkatkan kerusakan pada paru. Sementara itu, nekroptosis, melalui aktivasi jalur RIPK3, berperan dalam cedera paru pada *ventilator-induced lung injury* (VILI), terutama pada pasien dengan ARDS yang terkait dengan sepsis.<sup>30</sup>

Intervensi awal, seperti pemberian antibiotik dan antijamur, penting untuk menekan pelepasan PAMPs dan DAMPs, sehingga dapat memitigasi progresivitas sepsis ke ARDS. Mekanisme lain, seperti autophagy dan apoptosis yang terkontrol, berperan dalam mengurangi dampak inflamasi berlebihan. Jalur ini menjadi target potensial untuk terapi baru dalam menangani gagal napas akibat infeksi jamur pada pasien yang rentan, dengan tujuan untuk menjaga integritas

penghalang alveolar-kapiler serta mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh respon imun yang tidak terkontrol.<sup>30</sup>

### 2.1.5 Faktor Risiko

*Candida* spp. dapat berperan sebagai mikroorganisme normal pada tubuh manusia, misalnya di mulut, saluran gastrointestinal, dan vagina. *Candida* spp. dapat menyebabkan infeksi superfisial hingga infeksi sistemik yang mematikan.<sup>38</sup> Derajat berat-ringannya infeksi *Candida* bergantung pada ada tidaknya faktor risiko atau predisposisi KI, yaitu komorbiditas (penyakit penyerta), infeksi nosokomial serta intervensi medis, obat-obatan, dan faktor genetik inang.<sup>31-33</sup>



**Gambar 2.** Faktor risiko atau predisposisi terjadinya KI dikategorikan menjadi empat kelompok: komorbid, kondisi nosokomial, obat-obatan dan faktor genetik<sup>31</sup>

Faktor risiko klasik AI mencakup neutropenia, keganasan yang belum remisi kemoterapi dosis tinggi, riwayat AI sebelumnya, penerima transplan alogenetik, *graft versus host disease* (GVHD), dan infeksi sitomegalovirus. Kelompok pasien imunosupresi yaitu penerima transplantasi organ padat, juga berisiko tinggi mengalami AI. Penerima transplantasi paru memiliki risiko tertinggi, sedangkan transplantasi ginjal memiliki risiko terendah.<sup>34-36</sup>

Faktor risiko yang non-klasik untuk AI dapat ditemukan pada pasien UPI atau sakit kritis, pasien penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), sirosis, ko-infeksi bakteri atau virus, dan lain-lain. Diagnosis AI pada kelompok ini lebih sulit karena gambaran klinis yang tidak khas, ditambah kurangnya faktor risiko klasik. Pada populasi anak, insiden AI tertinggi ditemukan pada pasien keganasan, penerima transplantasi sumsum tulang alogenik, gangguan hematologi/ imunologi, dan leukemia mieloid akut.<sup>34-37</sup> Beberapa faktor risiko AI yang penting akan dibahas pada pokok bahasan ini.

#### 1. Transplantasi organ

Insiden AI pada pasien transplantasi organ bervariasi antara 2–40% tergantung jenis organ terkait. Faktor risiko terpenting antara lain derajat immunosupresi, jenis organ, dosis steroid yang diberikan, dan kolonisasi jamur. Makin tinggi derajat immunosupresi, maka makin tinggi risiko AI. Pada pasien transplantasi paru, insiden AI berkisar antara 8–33%. Pada 156 pasien transplantasi organ dengan AI *proven* dan *probable*, terdapat 80 pasien (51,3%) transplantasi hati, 47 pasien (30,1%) transplantasi jantung, 17 pasien (10,9%) transplantasi paru, 10 pasien (6,4%) transplantasi ginjal, dan 2 pasien (1,3%) transplantasi pankreas-ginjal. Faktor risiko lain adalah UPI, riwayat hemodialisis post-transplantasi, infeksi bakteri, riwayat *chronic graft rejection*, dan keganasan terkait immunosupresi.<sup>36,38-40</sup>

## 2. Transplantasi sel punca hematopoietik

Insiden AI dalam 12 bulan pasca-transplantasi berkisar 0,5–3,9%. Angka kematian AI pada kelompok pasien ini tinggi, mulai dari 53,8% pada resipien donor autolog, hingga 84,6% pada resipien donor yang tidak memiliki hubungan kerabat. Pada kelompok pasien ini, faktor risiko yang bermakna adalah usia lanjut, penyakit penyerta (anemia aplastik, sindrom mielodisplastik, mieloma multipel), asal donor, durasi dan dosis kortikosteroid, ada atau tidaknya reaksi *graft versus host*, neutropenia, limfopenia, dan infeksi sitomegalovirus.<sup>37,39</sup>

## 3. Perawatan di Unit perawatan intensif (UPI)

Aspergilosis invasif merupakan salah satu penyakit paling mematikan dan paling sulit diobati pada pasien sakit kritis di UPI, insidensinya berkisar 0,33 – 6,9%. Aspergilosis invasif dialami pasien UPI yang tidak memiliki faktor risiko klasik aspergilosis (misalnya transplantasi organ atau terapi immunosupresan).<sup>40</sup> Faktor risiko AI pada pasien UPI antara lain: PPOK, terapi kortikosteroid sistemik dan/atau inhalasi jangka panjang, sirosis, dan sepsis berat. Angka kematian AI dapat mencapai >50% pada pasien neutropeni. Pasien UPI tanpa neutropenia dan mengalami imunoparalisis juga dapat mengalami AI.<sup>40</sup>

## 4. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Di antara pasien imunokompeten, PPOK merupakan faktor yang meningkatkan risiko AI. Beberapa kasus AI dilaporkan pada pasien imunokompeten yang menderita PPOK.<sup>37,41</sup> Pada kelompok pasien UPI

yang mengalami AI, salah satu komorbid yang banyak ditemukan adalah PPOK.<sup>42</sup> Pada pemeriksaan bronkoskopi, pasien tersebut biasanya memproduksi sekret purulen. Pasien PPOK dengan AI berisiko lebih tinggi memerlukan ventilasi mekanis, durasi rawat lebih panjang, serta angka kematian lebih tinggi. Aspergilosis invasif perlu dicurigai pada setiap pasien UPI dengan eksaserbasi PPOK, sehingga upaya diagnosis dini harus segera dilakukan.<sup>43</sup>

## 5. HIV-AIDS

Pasien immunokompromais, baik HIV atau non-HIV, memiliki risiko mengalami infeksi jamur invasif yang lebih tinggi, misalnya pneumonia *Pneumocystis* atau meningitis *Cryptococcus*.<sup>16</sup> Meskipun demikian, AI jarang dilaporkan pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA). Sekitar 3,7% pasien AI memiliki komorbid HIV/AIDS. Biasanya AI terjadi pada ODHA dengan kondisi penyakit lanjut dan tidak tertangani dengan baik. Insiden AI pada ODHA terus menurun, seiring dengan makin baiknya kualitas pengobatan HIV/AIDS.<sup>37</sup>

**Tabel 1.** Faktor potensial AI berdasarkan derajat risiko<sup>40</sup>

<b>RISIKO TINGGI</b>	<b>RISIKO SEDANG</b>	<b>RISIKO RENDAH</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia (&lt;500 neutrofil/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Keganasan hematologi (risiko tertinggi pada leukemia)</li> <li>• Transplantasi sumsum tulang alogenik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapi steroids jangka panjang (&gt;3 minggu atau dosis tinggi &gt;1mg/kgBB/hari)</li> <li>• Transplantasi sumsum tulang autolog</li> <li>• Penyakit paru obstruktif kronik</li> <li>• Sirosis hati</li> <li>• Tumor solid</li> <li>• Infeksi HIV (risiko meningkat pada CD4 rendah)</li> <li>• Transplantasi paru</li> <li>• Terapi immunosupresi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luka bakar derajat tiga</li> <li>• Transplantasi organ solid (hati, ginjal, dan lain-lain)</li> <li>• Terapi steroid &lt;7 hari</li> <li>• Perawatan di ICU &gt;21 hari</li> <li>• Malnutrisi</li> <li>• Pasca-operasi jantung</li> <li>• Riwayat <i>near drowning</i></li> </ul>

### 2.1.6 Diagnosis

Menegakkan diagnosis IJI sangat sulit bila hanya berdasarkan gejala klinis seperti yang telah disebutkan di atas. Baku emas dalam pemeriksaan diagnostik adalah kultur darah atau kultur dari sampel yang berasal dari tempat yang seharusnya steril.<sup>44,45</sup>

#### 1. Infeksi kandidiasis invasive (IKI)

Pasien dengan kecurigaan IKI dilakukan pemeriksaan diagnostik:<sup>46-</sup>

50

##### a. Pemeriksaan kultur

- Bila *Candida* spp. dapat diisolasi dari kultur darah maka diagnosis kandidemia dapat ditegakkan.
- Keterbatasan kultur darah adalah lamanya waktu pemeriksaan sehingga hasil positif mungkin baru didapatkan ketika pasien sudah dalam kondisi infeksi yang lanjut.
- Kultur darah memberikan hasil positif kurang dari 50% pada kasus kandidemia, dan kurang dari 20% dalam kandidiasis organ dalam. Hal tersebut dikarenakan kultur darah akan positif hanya jika sampel diambil saat pasien dalam kondisi kandidemia aktif.<sup>51</sup>
- Kultur darah memberikan hasil positif kurang dari 50% pada kasus kandidemia, dan kurang dari 20% dalam kandidiasis organ dalam. Hal tersebut dikarenakan kultur darah akan positif hanya jika sampel diambil saat pasien dalam kondisi kandidemia aktif.<sup>51</sup>

b. Pemeriksaan Nonkultur <sup>31,51</sup>

- BDG (*1,3-β-D-glucan*) serum

*1,3-β-D-glucan* merupakan komponen dinding sel dari berbagai jamur patogen, sehingga bila terdeteksi BDG dalam serum maka kemungkinan pasien menderita infeksi jamur invasif. Dalam mendiagnosis kandidemia, BDG serum memiliki nilai *negative predictive value* (NPV) tinggi (90-95%), tetapi *positive predictive value* (PPV) rendah (20-40%).

- *Serum Mannan/Anti-Mannan antibody*

Mannan juga merupakan komponen dinding sel *C. albicans*. Pada pasien IKI pemeriksaan serum mannan memiliki sensitivitas 58% dan spesifitas 93%, sedangkan anti-mannan memiliki sensitivitas 59% dan spesifitas 86%.<sup>51</sup>

- Pemeriksaan biologi molekuler

*Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk kandidemia dapat dilakukan terhadap sampel darah. Sensitivitas pemeriksaan PCR mencapai 95% dan spesifitas hingga 92%.<sup>52</sup> tetapi tidak dapat membedakan antara infeksi atau kolonisasi.

Pemeriksaan PCR untuk *Candida* yang tersedia secara komersil hanya dapat mendeteksi 5 spesies *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. papapsilosis*, *C. tropicalis*, dan *C. krusei*).

- c. ***Proven invasive candidiasis*** bila ditemukan organisme *Candida* dari daerah yang seharusnya steril dengan bukti salah satu di bawah ini:<sup>31</sup>

- Histopatologi, sitopatologi, atau pemeriksaan mikroskopik langsung terhadap sampel dari organ yang seharusnya steril yang diambil dengan teknik aspirasi jarum atau biopsi. Hasil yang didapat berupa pseudohifa dan/atau hifa tetapi harus dikonfirmasi dengan kultur atau PCR.

- Kultur jaringan yang diambil dengan cara steril memberikan hasil *Candida* spp. dari jaringan yang seharusnya steril serta ditunjang gambaran klinis atau radiologis abnormal yang menunjang proses infeksi.
- Kultur darah yang memberikan hasil positif *Candida* spp.

d. **Probable invasive candidiasis** ditegakkan bila ditemukan:

- Minimal 1 **kriteria klinis** yang menunjukkan proses infeksi antara lain pemeriksaan funduskopi, Gambaran lesi hepatosplenic pada *CT Scan*, atau kelainan klinis dan radiologis (non paru) yang tidak bisa dijelaskan oleh proses penyakit lain.
- Ditambah 1 **kriteria mikologi** (*1,3-β-D-glucan* positif dalam 2 kali pemeriksaan berurutan, ditemukan *Candida* spp. dari sampel intraabdomen yang diambil saat operasi atau dalam 24 jam dari *drain* eksternal),
- Ditambah minimal 1 dari **faktor inang** (*host*):
  - Pengobatan glukokortikoid (prednisone 20 mg atau lebih per hari)
  - Neutrofil yang abnormal (kualitatif atau kuantitatif  $<500$  sel/mm<sup>3</sup>)
  - Kerusakan integritas dinding saluran cerna (pembedahan abdomen, kemoterapi, kelainan saluran bilier, perforasi

saluran cerna berulang, asites, pankreatitis berat, nutrisi parenteral)

- Kerusakan *barrier* kulit yang menyebabkan infeksi aliran darah (pemasangan CVC, hemodialisis)
- Kolonisasi *Candida* (ditemukan *Candida* spp dari kultur yang berasal dari 2 atau lebih spesimen yang berasal dari saluran ernapasan, feses, luka, urin, dan *drain* yang ditempatkan lebih dari 24 jam.
- Transplantasi sumsum tulang
- Transplantasi organ

## 2. Infeksi aspergilosis invasif (IAI)

IAI pada pasien sakit kritis umumnya dalam bentuk IPA. Untuk mendiagnosis IAI, beberapa organisasi telah mengeluarkan kriteria, antara lain kriteria EORTC/MSG 2020, EORTC/MSG ICU 2021, dan Modified Asp ICU. Kriteria yang berkorelasi dengan mortalitas secara signifikan adalah kriteria EORTC/MSG.<sup>47</sup> Diagnosis IPA dibagi menjadi *proven* IPA dan *probable* IPA. Dalam menegakkan diagnosis *proven* IPA dibutuhkan histopatologi, sitopatologi, dan kultur, sedangkan untuk diagnosis *probable* IPA dibutuhkan kombinasi faktor inang, klinis, radiologis, dan mikologi.<sup>53-56</sup> Pemeriksaan diagnostik yang dilakukan untuk menegakkan IAI antara lain:<sup>54</sup>

- Histopatologi, yang merupakan standar baku untuk diagnosis

aspergilosis invasif yang memberi gambaran hifa berseptata yang bercabang.

- Galaktomannan, merupakan biomarker yang dapat menunjang diagnosis aspergilosis invasif. ELISA galactomannan (GM) *Aspergillus* mendeteksi polisakarida GM pada dinding sel *Aspergillus* spp. Spesimen yang diperiksa dapat berupa serum atau *bronchoalveolar lavage* (BAL).
- PCR dapat diperiksa terhadap serum, plasma, atau cairan BAL. Diagnosis ditunjang dengan hasil PCR positif dari 2 kali pemeriksaan berurutan (sensitivitas 75% dan spesifisitas 87%), bila hanya 1 kali pemeriksaan maka sensitivitas 88%, dan spesifisitas 75%. Sensitivitas PCR cairan BAL lebih tinggi dibanding PCR darah.
- BDG merupakan pemeriksaan biomarker untuk jamur, tidak spesifik untuk *Aspergillus*.

Definisi aspergilosis invasif dapat berupa *proven IAI*, dan *probable IAI* (EORTC/MSGERC ICU 2021) dengan pengertian sebagai berikut (*Gambar 2.2*):<sup>31,54,55</sup>

***Proven IAI*** adalah bila ditemukan pertumbuhan fungi berfilamen dan kerusakan jaringan akibat fungi berfilamen tersebut, dan ditemukan minimal salah satu di bawah ini:

- Histopatologi, sitopatologi, atau pemeriksaan mikroskopik langsung terhadap spesimen yang diambil dengan teknik

aspirasi jarum atau biopsi. Hasil yang didapat berupa hifa dengan gambaran sesuai dengan *Aspergillus* spp. yang disertai bukti kerusakan jaringan (dikonfirmasi dengan kultur atau PCR).

- *Aspergillus* spp. tumbuh pada hasil kultur dari spesimen yang diambil secara steril dari jaringan yang seharusnya steril dan gambaran klinis atau radiologis abnormal yang sesuai dengan proses infeksi.

**Probable IAI** bila ditemukan:

- Bukti mikologi *Aspergillus* spp.:
  - Pemeriksaan sitologi atau mikroskopik langsung, dan/atau kultur yang menunjukkan *Aspergillus* spp. di spesimen saluran napas bawah.
  - Index antigen galaktomannan  $>0.5$  di plasma/serum dan/atau  $>0.8$  di cairan BAL, dengan syarat disertai gambaran klinis dan faktor inang yang sesuai

Yang harus disertai minimal 1 kelainan radiologis/klinis yang sesuai dengan proses infeksi paru yang tidak dapat dijelaskan

- Kelainan klinis/radiologis (CT scan):
  - Lesi dens, berbatas tegas, dengan atau tanpa gambaran halo
  - Tanda *air crescent*
  - Kavitas

- Lesi konsolidasi bentuk baji dan segmental atau lobar
- Ulserasi trakeobronkial, pseudomembran, nodul, plak, atau *eschar* yang didapat saat bronkoskopi (untuk trakeobronkitis)
- Ditambah minimal 1 faktor host:
  - Terapi glukokortikoid prednison ekuivalen 20 mg atau lebih per hari
  - Neutrofil abnormal baik kualitas atau kuantitas
  - Jalan napas abnormal kronik (PPOK, bronkiektasis)
  - Sirosis hepatis yang dekompensasi
  - Terapi immunosupresan dalam 90 hari terakhir.
  - Keganasan hematologik/transplantasi sumsum tulang
  - Transplantasi organ solid
  - Infeksi HIV
  - Influenza berat (atau pneumonia virus berat)

## **2.2 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)**

### **2.2.1 Definisi**

*Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah suatu kegawatan pernapasan yang ditandai dengan disrupsi membran alveolar-kapiler sehingga terjadi edema paru dan hipoksemia berat disertai gambaran infiltrat difus di kedua lapangan paru. Hal ini timbul pada pasien dengan kondisi yang merangsang respons

inflamasi sistemik seperti sepsis, pneumonia, trauma, aspirasi dan pankreatitis akut. Transfusi berulang yang dapat menyebabkan hemolisis intravascular akut, kontaminasi bakteri, reaksi anafilaksis, *transfusion related acute lung injury* (TRALI) juga menjadi penyebab terjadinya ARDS. Dikenal beberapa definisi ARDS antara lain menurut BERLIN yang sudah direvisi berulang oleh *American European Conference (AECC)*.<sup>57,58</sup>

Saat ini definisi ARDS adalah gagal napas hipoksemi akut yang disebabkan oleh kerusakan alveoli yang difus bilateral dengan onset akut, ARDS dapat diklasifikasikan sebagai *mild*, *moderate* dan *severe* berdasarkan rasio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Dengan definisi ini, tidak lagi dibedakan istilah ALI dan ARDS. Klasifikasi ini ditentukan pada saat penggunaan PEEP 5 mmHg, menggunakan gambaran foto toraks, dan dipastikan tidak ditemukan/bukan karena edema hidrostatik.<sup>57</sup>

Gambaran foto toraks menunjukkan proses infiltrate *uniform bilateral*. Pada gambaran *CT scan* didapatkan bagian paru yang terinflasi sangat heterogeny, dimana bagian dorsal (*dependent lung*) menunjukkan peningkatan densitas dan di bagian ventral pengembangan parunya relatif normal. Sering pada *CT scan post mortem* ditemukan adanya pneumothorax, pneumomediastinum dan efusi pleura. Biasanya akan didapatkan perubahan struktur sel paru, kista emfisematous, dan pneumokel setelah dilakukan ventilasi lebih dari dua minggu.<sup>57</sup>

Sebelum tahun 1967 Laennec melaporkan kondisi yang menggambarkan edema paru tanpa kegagalan jantung dan di jelaskan sebagai idiopatik anasarca di tahun 1821. Laporan ini pertama kali dalam sejarah sebagai gejala yang sekarang kita kenal sebagai ARDS.<sup>59</sup>

Tahun 1967-1992, laporan pertama ARDS oleh Ashbaugh *et al*, menjelaskan bahwa didapatkan 12 pasien dengan gangguan pernafasan yang sulit disembuhkan yang diikuti beberapa gejala klinis penyakit yang tidak berhubungan seperti viral pneumonia, multiple trauma berat dengan syok, pankreatitis akut, atau aspirasi lambung. Abnormalitas yang didapatkan dari 272 pasien yang telah menerima bantuan pernapasan pada ruangan UPI pada saat itu. Mereka mengobservasi onset akut dari takipnea, hipoksemia, dan hilangnya fungsi paru bersamaan dengan PEEP dalam gejala tersebut. Mereka juga mendalilkan kurangnya aktivitas dari surfaktan dalam alveoli dan menyarankan untuk menggunakan kortikosteroid, inotropis dan diuretic pada beberapa kasus. Pada hasil autopsy, mereka mengobservasi adanya paru – paru kemerahan yang berat dan dalam yang menyerupai jaringan hati. Gambaran mikroskopik dari paru – paru menggambarkan inflamasi interstitial difus dengan hialin membrane dan fibrosis yang ada pada pasien yang telah meninggal setelah berbagai macam terapi. Meskipun mereka menggambarkan gejala ini sebagai ARDS, 4 tahun kemudian mereka menjelaskan sebagai “*adult respiratory distress syndrome*” sebagai ARDS, oleh karena mereka menjelaskan penyakit untuk versi dewasa dari *Infant respiratory distress syndrome* (IRDS), yaitu gejala dari bayi baru lahir premature yang disebabkan oleh insufisiensi dari produksi surfaktan dari bayi premature dan paru – paru imatur.<sup>59</sup>

Definisi Murray dengan skor cedera paru di tahun 1988. Murray *et al* melaporkan definisi mereka dari ARDS dari onset, faktor risiko, dan keparahan. Keparahan diukur melalui *Lung Injury Score* (LIS) dengan skor 0 tidak ada cedera paru, kemudian skor 0,1-2,5 sebagai *mild* hingga *moderate* ARDS, dan skor >2,5

adalah *severe* ARDS. Meskipun LIS masih biasa digunakan untuk mengukur keparahan paru, namun tidak ada laporan bawah LIS valid untuk penanda resiko mortalitas.<sup>59</sup>

Definisi AECC dilaporkan pada tahun 1994, merupakan definisi pertama yang diterima secara luas dalam penggunaan definisi ARDS. Pertama kali ARDS disebut sebagai “*acute*” (bukan “*adult*”) *respiratory distress syndrome*. Konsensus mengandung empat komponen yaitu onset, oksigenasi, foto thoraks, dan tekanan arteri oklusi pulmoner (atau tidak ada tanda klinis dari hipertensi arteri kiri). Di klasifikasikan cedera paru oleh rasio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Pasien dengan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  di definisikan sebagai *Acute Lung Injury* (ALI) dan pasien dengan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  (lebih berat dari ALI) di definisikan sebagai ARDS. Meskipun ALI merupakan istilah umum untuk pasien dengan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ , masih sering dan disalahgunakan untuk pasien  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  antara 201 dan 300. Maka dari itu pasien dengan ARDS memiliki ALI, namun tidak semua pasien ALI memiliki ARDS. Keterbatasan definisi AECC meskipun terbukti hanya saat pengukuran pengobatan sejauh ini dalam strategi proteksi paru dengan rendahnya volume tidal, definisi AECC hanya bisa diaplikasikan dalam pengaturan klinis dan digunakan untuk beberapa subsekuen penelitian percobaan dalam 2 dekade berikutnya.<sup>59</sup>

Definisi Delphi merupakan teknik dalam interaksi grup dengan metode mendapatkan consensus dari topik tertentu. Ferguson *et al* mengimplementasikan teknik ini untuk mengembangkan definisi baru dari ARDS. Definisi dinamakan setelah teknis sebagai definisi Delphi. Mereka juga menyarankan bahwa pemeriksaan dari sensibilitas, feabilitas, realibilitas dan validitas dibutuhkan untuk

membuat definisi yang diandalkan. Struktur teknik komunikasi digunakan setelahnya, seperti membuat definisi Berlin atau *surviving sepsis campaign guidelines*. Mereka membandingkan keakuratan definisi AECC, LIS, dan Delphi. Dari 42 pasien dengan total 138 pasien yang diautopsi, dimana ventilasi mekanik memiliki kerusakan alveolar difus. Hanya 20 dari 42 pasien ini yang disebutkan sebagai ARDS dalam grafik medis yang membuat ARDS sering kurang dikenal dalam praktek klinis. Sensitivitas tidak begitu berbeda secara signifikan antara ketiga definisi. Dimana, spesifisitas signifikan namun rata-rata lebih tinggi untuk definisi LIS dan Delphi daripada definisi AECC. Definisi Delphi tidak mendapatkan popularitas namun membuat definisi dari AECC harus lebih dipertimbangkan kembali.<sup>59</sup>

Setelah tahun 2012, penyusunan definisi di evaluasi kembali secara empiris menggunakan data dari empat penelitian multisenter klinis (4188 pasien dengan ARDS) dan tiga penelitian *single-center* fisiologis (269 pasien dengan ARDS). Menggunakan basis data, karakteristik dari pasien di setiap kategori dari ARDS di determinasi dan di prediksi validitas untuk pemeriksaan mortalitas. Kemudian terbentuklah versi akhir dari definisi yang disebut dengan Definisi Berlin untuk ARDS. Sementara definisi AECC mengklasifikasikan ARDS menjadi kategori cedera paru langsung dan tidak langsung, definisi Berlin meninggalkan gagasan ini dan menekankan bahwa mengetahui penyakit yang mendasarinya terlepas dari langsung atau tidak langsung yang menyebabkan ARDS untuk panduan terapi. Dan faktor risiko sebagai bagian yang dimasukkan dalam definisi. Perbedaan definisi AECC dan Berlin bisa dilihat di tabel 2.<sup>59</sup>

**Tabel 2.** Perbandingan definisi ARDS oleh AECC dengan Berlin.<sup>60</sup>

	<b>Definisi AECC</b>	<b>Definisi Berlin</b>		
Waktu	Onset akut gejala	Dalam 1 minggu diketahui adanya gejala klinis baru atau memburuk dari paru – paru		
CXR	Infiltrasi bilateral	Opasitas paru bilateral, tidak disebabkan oleh atelectasis, efusi pleura, atau nodul polmuner		
Rasio PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (hypoxemia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALI : Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤300mmHg</li> <li>• ARDS : Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤200mmHg</li> </ul>	<i>Mild</i> : Rasio PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤300 mmHg dengan PEEP ≥5 cm H <sub>2</sub> O	<i>Moderate</i> : Rasio PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤200 mmHg dengan PEEP ≥5 cm H <sub>2</sub> O	<i>Severe</i> : Rasio PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤100 mmHg dengan PEEP ≥5 cm H <sub>2</sub> O
Asal edema	PAWP ≤ 18 mmHg (absent dari hipertensi atrial kiri)	Kerusakan respirasi tidak dijelaskan secara menyeluruh oleh cairan yang berlebihan atau gagal jantung		
Angka mortalitas	Tidak mengevaluasi untuk prediksi mortalitas	<i>Mild</i> 27%	<i>Moderate</i> 32%	<i>Severe</i> 45%

Terdapat beberapa perbedaan antara definisi ARDS menurut AECC dan Berlin. Definisi Berlin menjelaskan mengenai onset waktu dari ARDS dan berhubungan dengan PEEP yang mempengaruhi Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Definisi Berlin juga tidak lagi memakai *pulmonary artery wedge pressure* (PAWP), oleh karena pasien dengan ARDS bisa juga PAWP meningkat oleh karena resusitasi cairan sebagai penyebabnya, seperti edema kardiogenik pulmoner. Serta ALI tidak masuk kedalam definisi Berlin. ALI digambarkan sebagai kategori dibandingkan derajat ARDS.<sup>60</sup>

Definisi terbaru oleh Matthay di tahun 2023 menyimpulkan bahwa definisi global baru dari ARDS menggunakan Definisi Berlin. Rekomendasi juga mengidentifikasi area untuk penelitian selanjutnya, termasuk kebutuhan untuk

penilaian prospektif dari kelayakan, keandalan dan validitas prognostik untuk kebutuhan definisi secara global.<sup>61</sup> Modifikasi Matthay memiliki onset waktu 1-2 minggu, foto thorax opasitas dalam 2 kuadran (bilateral atau unilateral atau usg), PEEP/CPAP  $\geq$  5cm H<sub>2</sub>O atau HNFC  $\geq$  30L/min, asal dari edema pulmoner, faktor resiko, dan limitasi sama dengan definisi Berlin.<sup>62</sup>

### **2.2.2 Epidemiologi**

Penilaian insiden dan hasil luaran ARDS sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain definisi yang digunakan, campuran kasus dan faktor-faktor local lainnya. Faktor risiko yang akan meningkatkan angka mortalitas pada ARDS antara lain usia lanjut, adanya syok, gagal hepar, *dead space fraction*, indeks oksigenasi pada satu minggu pertama, dan timbulnya gagal organ multipel. Insiden ALI dan ARDS berdasarkan definisi AECC di Australia masing – masing adalah 34 per 100.000 dan 28 per 100.000. Kejadian ARDS mulai turun sejalan dengan perbaikan dari kualitas pelayanan kesehatan, adanya rekomendasi dan panduan yang terbukti memperbaiki luaran ARDS strategi ventilator protektif, penurunan kejadian *transfusion related lung injury* (TRALI), serta penatalaksanaan sepsis yang lebih baik.<sup>57</sup>

Setelah pemberian ventilasi mekanik, fungsi paru akan berangsur-angsur membaik dan baru akan Kembali normal setelah 6-12 bulan. Kelainan yang sering didapatkan pascaventilasi mekanik terutama adalah gangguan kapasitas difusi paru. Gangguan ini biasanya asimtomatis, tapi dapat menyebabkan gangguan restriksi paru yang berat. Pasien ARDS biasanya akan mengalami penurunan fungsi paru

dan kualitas hidup yang lebih berat dibandingkan pasien – pasien pasca perawatan UPI tanpa ARDS.<sup>57</sup>

### 2.2.3 Kriteria dan Klasifikasi

Sebagian besar klinisi saat ini menggunakan kriteria BERLIN sebagai dasar klasifikasi ARDS. Menurut kriteria BERLIN, terdapat tiga tingkatan ARDS berdasarkan nilai PaO<sub>2</sub> yang dicapai akibat pemberian FiO<sub>2</sub>, yaitu *mild*, *moderate* dan *severe*. ARDS *mild* bila dijumpai nilai PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300, *moderate* PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 serta *severe* PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100. Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ini tidak ditentukan pengaturan ventilator. Tekanan positif pada akhir ekspirasi (PEEP), volume tidal, dan pengaturan FiO<sub>2</sub> dapat mempengaruhi rasio ini. Perbandingan kriteria dan klasifikasi ARDS bisa dilihat di tabel 3.<sup>57</sup>

**Tabel 3.** Kriteria dan Klasifikasi ARDS.<sup>57</sup>

	<b>Definisi AECC</b>	<b>Definisi Berlin</b>
Onset	Onset akut (tidak disebutkan berapa hari) dan tidak disebutkan faktor risikonya	Dalam waktu 7 hari pada pasien dengan faktor risiko
Pemindaian Paru	Opasitas bilateral, pada gambaran radiologi (X-ray) paru	Hanya opasitas bilateral dan edem baik pada gambaran radiologi paru maupun <i>CT-Scan</i> -nya
Edema Paru	PAOP ≤ 18 mmHg, dan secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda peningkatan tekanan atrial kiri	Edema nonhidrostatik yang bukan karena gagal jantung atau kelebihan cairan, diperlukan pemeriksaan ekokardiografi atau diperlukan data-data objektif lain

Klasifikasi	ALI apabila $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ARDS apabila $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$	<i>Mild</i> $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ <i>Moderate</i> $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ <i>Severe</i> $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$
-------------	---	--

Definisi dan penentuan kriteria ARDS, tidak ditentukan jenis – jenis pengaturan ventilator untuk menentukan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Oksigenasi dihitung dengan  $\text{PEEP} \geq 5\text{mmHg}$ . Hanya untuk kategori *mild*, oksigenasi dapat dihitung dengan menggunakan ventilasi non invasif, sedangkan untuk *moderate* dan *severe*, pasien harus diintubasi dan menggunakan ventilator.<sup>57</sup>

#### 2.2.4 Faktor Penyebab ARDS

Dikenal ada beberapa keadaan yang dapat mencetuskan kejadian ARDS, atau menjadi faktor risiko terjadinya ARDS. Faktor – faktor klinik terjadinya ARDS bisa dilihat di tabel 4.<sup>57</sup>

**Tabel 4.** Faktor – faktor klinis terjadinya ARDS.<sup>57</sup>

Faktor – faktor yang bersifat langsung	Faktor – faktor yang tidak langsung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonia</li> <li>• Aspirasi cairan lambung</li> <li>• Kontusi paru</li> <li>• Emboli lemak</li> <li>• Cedera reperfusi</li> <li>• Tenggelam (<i>near drowning</i>)</li> <li>• Trauma inhalasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis non-pulmoner</li> <li>• Trauma multiplel</li> <li>• Transfusi massif</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• <i>By pass</i> kardiopulmoner</li> </ul>

Hanya sepertiga pasien sakit kritis terpapar dengan faktor langsung ataupun tidak langsung ini. ARDS biasanya akan terjadi 6-48 jam setelah adanya faktor – faktor tersebut. Faktor risiko lainnya seperti asidosis, alkoholik kronis, atau penyakit paru – paru yang kronis dapat meningkatkan insiden ARDS. Penyebab tersering dari kejadian ARDS adalah pneumonia, dan aspirasi cairan lambung.

Penyebab yang lebih jarang adalah kontusi paru, emboli lemak, tenggelam, trauma inhalasi, edema paru reperfusi pascatransplantasi dan embolektomi. Penyebab tidak langsung yang sering ditemukan adalah sepsis, transfusi, dan trauma.<sup>57</sup>

### **2.2.5 Patofisiologi dan Patogenesis**

Patofisiologi dan pathogenesis ARDS sangat kompleks, berawal dari kerusakan dari epitel alveolar dan endotel kapiler akibat dari faktor – faktor penyebab. Kerusakan tersebut memicu respons inflamasi pada membrane kapiler alveolar yang selanjutnya akan mencetuskan terjadinya *lung injury*. Pada hari 1-7 dikenal sebagai fase akut inisial. Pada fase ini terjadi peningkatan permeabilitas vaskular paru yang menyebabkan edema interstisial dan edema intra-alveolar. Proses ini secara sistemik akan mencetuskan dikeluarkannya sitokin-sitokin seperti TNFa, interleukin (IL-1,IL-6,IL-8, dll), protease, oksidan, endotelin-1, angiotensin-II, fosfolipase A, dan faktor-faktor prokoagulan. Masuknya cairan yang kaya protein ke dalam alveoli akan menyebabkan inaktivasi surfaktan. Secara histopatologis akan didapatkan gambaran kerusakan alveoli yang difus, pembentukan membrane hialin, dan kerusakan epitel alveoli.<sup>57</sup>

Fase subakut ini akan berlangsung dari hari ke 7 – 14, ditandai dengan resolusi edema alveoli, proliferasi sel epitel alveolar tipe II yang menghasilkan surfaktan, infiltrasi fibroblast, dan dimulainya deposisi kolagen. Fase selanjutnya setelah hari ke 14 adalah fase dimana fibrosis mulai terjadi, ditandai dengan didapatkan sel-sel *mesenchymal*, akumulasi kolagen, fibronectin dan terjadi neovaskularisasi.<sup>57</sup>

Pada fase eksudatif, saat terjadi akumulasi cairan di alveoli dan atelectasis, secara klinis didapatkan hipoksema berat. Hipoksemia disebabkan adanya *shunting* pulmoner dan penurunan complian paru. Kondisi ini biasanya tidak bisa diatasi hanya dengan meningkatkan FiO<sub>2</sub> atau pemberian O<sub>2</sub> suplemen, tetapi memerlukan Teknik *lung recruitment* yang dilakukan dengan pemberian *positive end expiratory pressure* (PEEP) yang tinggi. Pada fase ini juga akan terjadi peningkatan faktor prokoagulan akibat penurunan faktor antikoagulan (protein C dan S), sehingga menyebabkan thrombosis pada sistem kapiler paru.<sup>57</sup>

Setelah fase inflamasi, proses berlanjut ke fase fibroproliferative di mana terjadi pembentukan fibrosis interstisial. Pada fase ini akan terjadi vasokonstriksi hipoksemik dan obliterasi sistem kapiler paru karena thrombosis, yang dapat menyebabkan hipertensi pulmoner dan gagal jantung kanan. Terjadi peningkatan tekanan jalan napas, complians paru semakin menurun, peningkatan ventilasi ruang rugi pada saat ventilasi semenit meningkat. Semua ini menyebabkan peningkatan kerja pernapasan yang hebat. Apabila keadaan ini tidak dapat diatasi dan terus berlanjut, bantuan ventilasi mekanik mungkin tidak dapat membantu, pasien dapat jatuh pada keadaan *intractable respiratory failure*, hipoksia jaringan dan kematian.<sup>57</sup>

#### **2.2.6 Gambaran Klinis**

*Acute Respiratory Distress Syndrome* atau Sindrom Gangguan Pernapasan Akut bukan suatu penyakit melainkan adalah sindrom yang ditandai dengan kerusakan alveolar difus, inflamasi dan edema akibat gagal napas akut dengan gangguan pertukaran gas dan oksigenasi, bukankardiogenik dan bersifat akut.<sup>63</sup> Gejala

yang dikeluarkan pasien ARDS mengikuti fase ARDS yaitu eksudatif, proliferasif, dan fibrotik, masing-masing memiliki gambaran klinis dan patologis yang khas.

Fase eksudatif, telah terjadi edema alveolar di beberapa bagian paru, mengakibatkan penurunan komplians paru sehingga terjadi hipoksemia dan peningkatan kerja napas, menyebabkan dispnea atau sesak. Dalam waktu 12-36 jam setelah serangan awal, pasien mengeluhkan gejala pernafasan seperti dispnea, namun gejala dapat tertunda selama 5-7 hari. Dispnea muncul dengan napas dangkal dan kesulitan bernapas atau menghirup udara. Takipnea yang terus menerus dapat menyebabkan gagal napas. Fase ini, pemeriksaan penunjang laboratorium tidak spesifik. Opak alveolar dan interstitial paru setidaknya pada 3 per empat lapang paru tampak pada radiografi thoraks.<sup>64</sup>

Fase proliferasif biasanya berlangsung dari hari ke-7 hingga hari ke-21. Pasien kebanyakan pulih dengan cepat dan lepas dari ventilasi mekanis. Meskipun terdapat perbaikan, namun masih banyak pasien yang mengalami dispnea, takipnea, dan hipoksemia. Beberapa pasien mengalami cedera paru progresif dan pertanda menuju fibrosis paru selama fase proliferasi.<sup>64</sup>

Fungsi paru pasien ARDS dapat pulih dalam waktu 3-4 minggu setelah onset cedera awal, namun beberapa pasien memasuki fase fibrosis yang mungkin memerlukan terapi jangka panjang dengan ventilator mekanis, oksigen tambahan, atau keduanya. Pada fase ini, struktur sangat terganggu, menyebabkan perubahan seperti emfisema dengan bula besar. Fibroproliferasi intima pada mikrosirkulasi paru menyebabkan oklusi vaskular progresif dan hipertensi pulmonal. Komplikasi dari fase ini antara lain adalah peningkatan risiko pneumotoraks, penurunan komplians

paru, dan peningkatan ruang mati paru. Baik tingkat morbiditas maupun mortalitas pasien akan mengalami peningkatan.<sup>64</sup>

Berdasarkan penjabaran tersebut, ARDS dapat dicurigai apabila pasien datang dengan keluhan sesak, gelisah, dan/atau agitasi, tanpa riwayat penyakit jantung. Pernapasan pasien dangkal dan cepat. Pada palpasi dapat ditemukan stem fremitus meningkat dan redup mungkin didapati pada perkusi. Auskultasi menunjukkan ronki di seluruh lapang paru akibat edema alveolar. Penegakkan diagnosis ARDS digunakan kriteria Berlin yang dikeluarkan oleh *American-European Consensus Conference* (AECC) pada tahun 2012. Adapun kriteria tersebut mencakup onset  $\leq 7$  hari setelah gejala gangguan pernapasan, hasil radiografi atau *computed tomographic scan* (CT Scan) thoraks berupa opasitas bilateral, hipoksemia (ringan, sedang, berat) berdasarkan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , dan regulasi *Positive End Expiratory Pressure* (PEEP) atau *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) pada hipoksemia sedang.

Pemeriksaan penunjang menggunakan ultrasonografi (USG) thoraks juga diketahui dapat membantu penegakkan diagnosis dengan mendeteksi alveolar-interstitialsyndrome, edema paru dan fibrosis paru. Ultrasonografi juga digunakan untuk membedakan ARDS dengan edema paru kardiogenik.<sup>65</sup>

Kriteria Berlin umum digunakan di berbagai negara, namun beberapa pakar menyatakan bahwa Kriteria Berlin memerlukan modifikasi karena penggunaan *High Flow Nasal Oxygen* (HFNO) untuk menangani gagal napas akut hipoksemik berat semakin sering digunakan, namun pasien tidak memenuhi Kriteria Berlin. Selain itu,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  dengan oksimetri nadi telah divalidasi sebagai kriteria ARDS dalam

banyak studi observasional dan uji klinis; Diperlukan evaluasi kembali inklusi opasitas bilateral dan unilateral pada radiografi dada dan penggunaan USG sebagai metode tambahan untuk pencitraan dada; dan Kriteria Berlin memiliki penerapan yang terbatas karena modalitas diagnostic (rontgen dada, analisis gas darah arteri) dan pengobatan (PEEP atau CPAP) seringkali tidak tersedia. Berdasarkan pertimbangan tersebut maka kriteria definisi ARDS baru direkomendasikan.<sup>66</sup>

Opasitas toraks bilateral dievaluasi menggunakan ultrasonograf paru/*lung ultrasound* (LUS) rutin apabila tidak tersedia foto toraks. Pemeriksaan penunjang lain yang jarang digunakan adalah *bronchoalveolar lavage* (BAL). Pemeriksaan penunjang biomarker seperti d-dimer diketahui dapat menunjang prediksi prognosis pasien ARDS. Pasien ARDS dengan D- dimer yang tinggi memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien ARDS tanpa peningkatan D-dimer yang signifikan.<sup>67</sup>

### **2.2.7 Tatalaksana**

Tujuan utama dari tatalaksana ARDS adalah untuk mengatasi kondisi hipoksemia serta identifikasi dan terapi spesifik terhadap etiologi dari ARDS. Terapi hipoksemia dengan manajemen *airway* serta *breathing* dilakukan secara invasif maupun non invasif. Pada pernafasan atau *breathing* dapat diberikan bantuan ventilasi non invasif (NIV) atau ventilasi mekanik untuk menurunkan angka intubasi pada pasien dengan ARDS ringan serta menurunkan resiko terjadinya pneumonia akibat ventilasi mekanik (*Ventilation Associated Pneumonia*). Selain pemberian NIV, perlu juga dijalankan *Lung protective strategy* pada ARDS.<sup>68</sup>

Non-farmakologis dengan penggunaan ventilasi non-invasif pada pasien dengan ARDS ringan untuk mencegah risiko terjadinya pneumonia akibat ventilasi mekanik. Pemberian oksigen *high-flow* melalui nasal kanul *large-bore* adalah pilihan yang paling aman serta efektif untuk mengatasi kondisi ARDS ringan, memperbaiki level PEEP, serta meningkatkan pengeluaran karbondioksida.<sup>69</sup>

Ventilasi mekanis juga dapat diberikan dengan tujuan untuk mempertahankan oksigenisasi dan mengeliminasi karbon dioksida. Terapi yang diterapkan dengan aturan penggunaan volume tidal yang rendah (<6 ml/kg dari perkiraan berat badan) yang dikombinasikan dengan tekanan dataran tinggi inspirasi terbatas (<30 cm H<sub>2</sub>O) hingga mencegah distensi paru yang berlebihan (barotrauma/volutrauma) dan menggunakan PEEP tingkat cukup tinggi untuk mencegah pembukaan dan penutupan unit paru terminal secara berulang (atelektrauma).

Bila ventilasi mekanik tidak mampu menyediakan pertukaran gas yang cukup karena kritis volume unit alveolar telah gagal, dapat menggunakan ekstrakorporeal oksigenasi membran (ECMO). ECMO menggantikan endogen pertukaran gas alveolar, memungkinkan pengurangan pengaturan ventilasi, dan mengurangi risiko ventilator-induced lung injury (VILI).<sup>70</sup>

*Prone position* atau posisi tengkurap mampu mengurangi gradien tekanan pleura dan mengembalikan aerasi ke segmen paru bagian dorsal, dalam posisi tengkurap dapat mengurangi gradien tekanan pleura, dapat melalui efek gravitasi dan pencocokan bentuk konformasi paru-paru dengan rongga dada. Akibatnya, aerasi dan regangan paru-paru distribusi menjadi lebih homogen. Terdapat bukti klinis bahwa posisi tengkurap ini dapat meningkatkan oksigenasi dalam sebagian besar pasien

dengan ARDS (70%-80%), meningkatkan rasio rata-rata Pa O<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub> sebesar p35 mm Hg.<sup>71</sup>

Tatalaksana ARDS secara farmakologis adalah dapat dengan penggunaan *Neuromuscular Blocking Agents* (NMBA) pada pasien dengan ARDS sedang-berat karena mampu menurunkan risiko VILI, serta memungkinkan perbaikan sinkronisasi pasien-ventilator dengan mengurangi konsumsi oksigen yang mengarah pada peningkatan kelangsungan hidup.<sup>69</sup> Kortikosteroid dapat diberikan di awal diagnosa untuk membantu perbaikan pasien ARDS dari inflamasi, pembentukan edem, dan stress oksidatif sehingga dapat mengurangi durasi ventilasi mekanik, durasi rawat inap dan juga oksigenasi, tetapi jika steroid dimulai setelah 14 hari atau lebih setelah diagnosis ARDS, maka itu belum tentu terjadi bahkan dapat berbahaya.<sup>72</sup>