

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah suatu bentuk gangguan respirasi yang berat, yang berkembang progresif ditandai dengan dispnea, hipoksemia yang berat, dan edem paru nonkardiak. Dikenal beberapa definisi ARDS antara lain menurut Berlin yang sudah direvisi berulang kali oleh *American European Consensus Conference (AECC)*. 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 100.000.¹ ARDS dapat menyebabkan *stress ulcer* melalui beberapa mekanisme, terutama yang berkaitan dengan efek sistemik penyakit kritis dan ventilasi mekanis. Pasien dengan ARDS yang menerima ventilasi tekanan positif selama lebih dari 48 jam sangat rentan terhadap kerusakan mukosa akibat hipoperfusi splanchnik. Berkurangnya aliran darah ke saluran pencernaan ini merusak sawar mukosa, sehingga lebih rentan terhadap ulserasi stres. Respons stres yang terkait dengan penyakit kritis dapat menyebabkan peningkatan sekresi asam lambung sebagai respons terhadap kadar hormon gastrin yang lebih tinggi. Peningkatan keasaman ini dapat mengiritasi lapisan lambung, yang berkontribusi terhadap perkembangan *stress ulcer*.²

Stress ulcer atau Stress Related Mucosa Disease (SRMD) adalah istilah luas yang digunakan untuk menggambarkan spektrum patologi yang dikaitkan

dengan kerusakan akut, erosif, dan inflamasi pada saluran cerna bagian atas yang terkait dengan penyakit kritis. SRMD mewakili rangkaian dari lesi superfisial asimtomatik yang ditemukan secara kebetulan selama endoskopi, perdarahan gastrointestinal tersembunyi yang menyebabkan anemia, perdarahan gastrointestinal yang jelas, dan perdarahan gastrointestinal yang signifikan secara klinis. ulserasi stres pertama kali dideskripsikan pada tahun 1969 ketika lesi fokus pada mukosa fundus lambung dilaporkan selama pemeriksaan post-mortem pada 7 (dari 150) pasien yang sakit kritis. Studi endoskopi sejak saat itu telah mengidentifikasi bahwa antara 74-100% pasien yang sakit kritis mengalami erosi mukosa yang berhubungan dengan stres dan perdarahan subepitel dalam waktu 24 jam setelah masuk rumah sakit.³

Penyakit mukosa yang berhubungan dengan stres adalah komplikasi yang umum terjadi pada pasien yang sakit kritis di unit perawatan intensif (ICU). Hal ini menimbulkan risiko perdarahan saluran cerna bagian atas (GI) yang relevan secara klinis. Oleh karena itu, profilaksis *stress ulcer* (SUP) direkomendasikan pada pasien berisiko tinggi, terutama mereka yang mendapat ventilasi mekanis > 48 jam dan pasien dengan koagulopati yang nyata. Penghambat pompa proton (PPI) dan, yang kurang efektif, antagonis reseptor histamin 2 (H2RA) mencegah perdarahan saluran cerna pada pasien yang sakit kritis di ICU. Namun, penggunaan SUP farmakologis secara rutin tidak mengurangi angka kematian secara keseluruhan pada pasien ICU. Selain itu, penelitian terbaru mengungkapkan bahwa SUP di ICU mungkin terkait dengan potensi bahaya seperti peningkatan risiko komplikasi infeksi, terutama pneumonia nosokomial dan diare yang terkait dengan *Clostridium difficile*. Selain itu, populasi khusus seperti pasien dengan sirosis hati bahkan dapat mengalami peningkatan angka kematian jika diobati dengan PPI. Demikian juga, PPI dapat bersifat toksik bagi hati dan sumsum tulang, dan beberapa PPI menunjukkan interaksi yang relevan secara klinis dengan obat lain yang penting seperti clopidogrel. Oleh karena itu, agen pilihan, keseimbangan risiko dan manfaat yang spesifik untuk masing-masing pasien serta dosis PPI yang mungkin harus dipilih dengan hati-hati. Alternatif untuk profilaksis PPI termasuk H2RA dan/atau sucralfate. Alih-alih SUP rutin, uji coba lebih lanjut harus menyelidiki algoritme

yang disesuaikan dengan risiko, menyeimbangkan manfaat dan ancaman pengobatan SUP di ICU.⁴ *Stress ulcer*, atau penyakit mukosa yang berhubungan dengan stres adalah komplikasi umum pada pasien yang sakit kritis, terutama mereka yang menderita ARDS. Ulkus ini timbul akibat ketidakseimbangan antara faktor agresif (seperti peningkatan sekresi asam lambung) dan faktor protektif (seperti mekanisme pertahanan mukosa) di dalam lambung. Stres fisiologis yang terkait dengan penyakit kritis memicu produksi asam lambung yang berlebihan dan dapat mengganggu aliran darah ke mukosa lambung, yang menyebabkan iskemia dan pembentukan ulcers. Faktor risiko pengembangan *stress ulcer* akibat stres meliputi ventilasi mekanis, koagulopati, penyakit hati, dan penggunaan obat-obatan tertentu.⁴

Meskipun PPI mungkin lebih efektif daripada H2RA dalam mencegah perdarahan saluran cerna, namun terdapat kekhawatiran akan peningkatan risiko pneumonia dan infeksi *C. difficile* yang terkait dengan PPI.⁵ Kekhawatiran ini terutama didasarkan pada studi kohort kelompok besar yang disesuaikan dengan kecenderungan pasien yang menggunakan ventilasi tekanan positif selama lebih dari 24 jam (N = 35.312). Studi ini menunjukkan insiden pneumonia yang lebih tinggi pada pasien yang diobati dengan PPI dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan penghambat reseptor histamin2 (38,6% vs 27%, P <.001), dan insiden infeksi *C. difficile* yang lebih tinggi pada PPI dibandingkan dengan H2RA (3,8% vs 2,2, P <.001)⁶. Namun, uji coba PEPTIC (PPI vs H2RA untuk Pengobatan Profilaksis Ulkus di Unit Perawatan Intensif) sebagian besar menghilangkan kekhawatiran ini setelah menemukan tidak ada peningkatan infeksi *C. difficile* (0.3% dengan PPI vs 0,43% dengan penghambat reseptor histamin2; RR 0,74, 95% CI 0,51-1,09) atau pada pneumonia (6,5% dengan PPI vs 5,8% dengan penghambat reseptor histamin2; RR 1,18, 95% CI 0,87-1,59). Hasil uji coba PEPTIC didukung oleh hasil uji coba SUPICU, yang tidak menemukan adanya peningkatan kejadian infeksi (titik akhir pneumonia nosokomial atau infeksi *C. difficile*) antara PPI dan plasebo (16,8 vs 16,9; RR 0,99, 95% CI 0,84-1,16).⁷ Pada penelitian ini akan dibandingkan penggunaan PPI vs H2RA untuk profilaksis *stress ulcer* pada pasien ARDS di Unit Perawatan Intensif.⁶

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka permasalahan yang akan diteliti adalah Apakah penggunaan PPI lebih efektif dalam mempertahankan pH lambung dan mencegah kejadian *stress ulcer* dibandingkan H2RA pada pasien ARDS dengan ventilasi mekanik di Unit Perawatan Intensif

1.3 Hipotesis Penelitian

H0: Nilai pH lambung pada pemberian PPI lebih tinggi dibandingkan H2RA dan PPI lebih efektif dalam mencegah kejadian *stress ulcer* pada pasien ARDS dengan ventilasi mekanik di Unit Perawatan Intensif

H1: Tidak ada perbedaan nilai pH lambung dan kejadian *stress ulcer* antara PPI dibandingkan H2RA pada pasien ARDS dengan ventlasi mekanik di Unit Perawatan Intensif

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui penggunaan *Proton Pump Inhibitors* (PPI) dan *Histamine 2 Receptor Antagonists* (H2RA) terhadap pH Lambung dan kejadian *stress ulcer* pada pasien ARDS dengan Ventilasi Mekanik di Unit Perawatan Intensif

1.4.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui efek PPI terhadap pH lambung dan kejadian *stress ulcer* pada pasien ARDS dengan Ventilasi Mekanik di Unit Perawatan Intensif
- Mengetahui efek Histamine 2 Receptor Antagonists (H2RA) terhadap pH lambung dan kejadian *stress ulcer* pada pasien ARDS dengan Ventilasi Mekanik di Unit Perawatan Intensif
- Membandingkan efek PPI dan H2RA terhadap pH Lambung dan kejadian *stress ulcer* pada pasien ARDS dengan Ventilasi Mekanik di Unit Perawatan Intensif

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritik

- Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat menjadi referensi untuk meningkatkan efektivitas penggunaan profilaksis *stress ulcer*
- Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi dan terapi intensif.

1.5.2 Manfaat Metodologik

- Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya.

1.5.3 Manfaat Praktis

- Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan pertimbangan untuk penggunaan PPI atau H2RA dalam terapi profilaksis *stress ulcer* pada pasien ARDS dengan ventilasi mekanik yang dirawat di Unit Perawatan Intensif

BAB II **TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Definisi dan Etiologi

Stress ulcer atau *Stress Related Mucosa Disease* (SRMD) adalah istilah luas yang digunakan untuk menggambarkan spektrum patologi yang dikaitkan dengan kerusakan akut, erosif, dan inflamasi pada saluran cerna bagian atas yang terkait dengan penyakit kritis.³

Insiden perdarahan saluran cerna yang dilaporkan pada pasien ICU bervariasi dari 0,6% hingga 7,0%, hal ini karena beragamnya kasus terhadap pasien, tidak adanya definisi yang disepakati secara universal, dan kesulitan dalam mendiagnosis perdarahan saluran cerna. Sebagian besar data mengenai perdarahan saluran cerna pada pasien yang sakit kritis berusia 15-20 tahun, dan diagnostik, pengobatan, serta proses perawatan pasien yang sakit kritis telah berkembang pesat dalam kurun waktu tersebut. Akibatnya, kejadian, faktor risiko, dan kepentingan prognostik perdarahan saluran cerna pada pasien yang sakit kritis saat ini sebagian besar tidak diketahui.⁸

Perdarahan saluran cerna pada pasien yang sakit kritis dikaitkan dengan hasil yang merugikan, termasuk peningkatan risiko kematian 2-4 kali lipat dan peningkatan lama rawat inap di ICU selama 4-8 hari yang menyebabkan penekanan yang signifikan dalam memberikan profilaksis pada sebagian besar pasien yang sakit kritis.⁸

Stress ulcer dapat terjadi pada berbagai pasien dengan beragam komorbid atau riwayat penyakit primer. Beberapa etiologi paling banyak yang dapat menyebabkan munculnya *stress ulcer*, yaitu :⁹

Faktor Risiko Perdarahan <i>Stress ulcer</i>	
Faktor risiko tertinggi untuk pendarahan <i>stress ulcer</i>	Kondisi berisiko tinggi lainnya
1. Ventilasi Mekanis (> 48 jam) 2. Koagulopati a. Trombosit < 50.000 atau b. INR > 1,5 atau c. PTT > 2 × kontrol 3. Luka bakar yang melibatkan > 30% permukaan tubuh	1. Syok 2. Sepsis Berat 3. Multisistem Trauma 4. Cedera Otak & Sumsum Tulang Belakang yang traumatis 5. Gagal Ginjal 6. Terapi Steroid

Tabel 1: Faktor risiko perdarahan *Stress ulcer*

Stress ulcer pada pasien yang sakit kritis dapat dibagi menjadi 3 kategori, masing-masing dengan definisi dan tingkat kejadian yang terpisah.

Kategori	Definisi	Insiden
<i>Stress ulcer</i> dengan perdarahan tersembunyi	Sampel darah feces (+), guaiac tes	1,5-50%
<i>Stress ulcer</i> dengan perdarahan terbuka	Hematemesis, aspirasi NGT (+) darah, melena	1,5-8,5 %
<i>Stress ulcer</i> dengan clinically important gastrointestinal bleeding	• Perdarahan saluran cerna terbuka + ≥ 1 dalam 24 jam dari Penurunan tekanan sistolik, MAP, atau diastolik ≥ 20 mmHg Hipotensi ortostatic (tekanan sistolik >10 mmg) atau takikardi postural (nadi >20x/menit) • Penurunan kadar hemoglobin ≥ 2gr/dL • Transfusi >2 unit PRC	1-3%

	• Penggunaan vasopressor atau terapi invasif (seperti endoskopi)	
--	--	--

Tabel 2: Tipe *Stress ulcer*³

2.2 Patomekanisme *Stress ulcer*

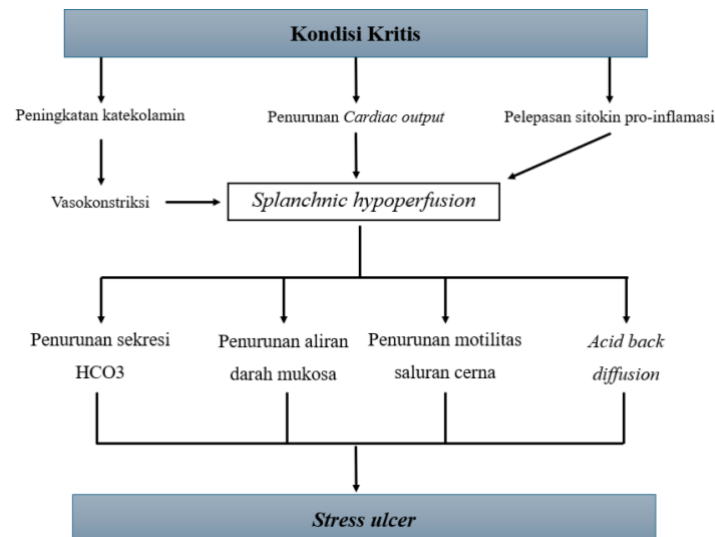
Stress ulcer terjadi akibat kerusakan pada penghalang mukosa sekunder dari stres sistemik yang mengakibatkan multiple erosi permukaan mukosa lambung. Perubahan patologis yang mungkin mengarah ke ulserasi bisa merupakan kerusakan pada penghalang mukosa, sehingga bermanifestasi sebagai perdarahan yang pada derajat tertentu dapat menyebabkan anemia. Glikoprotein mukosa saluran cerna menjadi terbuka karena adanya peningkatan refluks garam empedu atau toksin uremik akibat komorbid yang mendasari. Sekresi asam lambung yang meningkat sebagai respons terhadap sekresi hormon gastrin yang lebih tinggi pada pasien juga menjadi dasar terjadinya ulkus. Namun, mekanisme tersebut lebih sering terjadi pada pasien dengan trauma neurologis akut daripada penyakit terkait stres lainnya. Infeksi *Helicobacter pylori* juga telah dikaitkan dengan *stress ulcer* meskipun buktinya terbatas.^{10,11,12}

Beberapa pasien kritis yang dirawat di ICU dapat mengalami *stress ulcer* tanpa adanya penyebab yang dapat menjelaskan secara pasti mekanismenya, sehingga kelompok tersebut tidak berespon dengan pemberian *Proton Pump Inhibitor* (PPI) sebagai agen profilaksis maupun terapeutik. Pasien kritis yang dirawat di ICU atau pasien-pasien lainnya dapat mengalami *stress ulcer* atas dasar adanya gangguan/kerusakan pada glikoprotein yang melapisi mukosa saluran cerna. Hal ini dapat terjadi melalui berbagai mekanisme yang mendasari, diantaranya :^{10,12,13}

Respon stres sistemik : penyakit primer atau komorbid yang parah memicu respon stres sistemik, yang ditandai dengan pelepasan hormon stres seperti kortisol dan katekolamin. Hormon-hormon ini menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah di beberapa organ non-esensial, termasuk saluran pencernaan untuk mempertahankan perfusi aliran darah ke organ-organ penting. Penurunan aliran darah ke lambung dan usus yang dihasilkan, yang disebut hipoperfusi

splanknik, mengganggu integritas penghalang mukosa. Respon stress ini juga dapat terjadi karena penggunaan alat-alat invasif seperti ventilator;^{2,10,11,12,13,14}

1. Iskemia dan hipoksia : Hipoperfusi splanknik mengurangi suplai oksigen dan nutrisi ke mukosa lambung, menyebabkan iskemia dan hipoksia. Iskemia dan hipoksia yang berkepanjangan mengganggu metabolisme seluler dan mengganggu mekanisme perlindungan mukosa lambung, sehingga menjadi lebih rentan mengalami cedera;
2. Gastric acid dan pepsin : secara bersamaan, respon stres merangsang sekresi gastric acid dan pepsin, yang dapat lebih memperparah kerusakan mukosa yang telah ada sebelumnya. Peningkatan keasaman di lambung, disertai dengan aliran darah mukosa yang berkurang menyebabkan seseorang lebih berisiko mengalami ulkus saluran cerna;
3. Mekanisme pertahanan mukosa terganggu : mukosa saluran cerna memiliki mekanisme perlindungan yang membantu menjaga integritasnya, seperti produksi lendir, sekresi bikarbonat, dan sintesis prostaglandin. Namun, selama masa stres, mekanisme pertahanan ini dapat terganggu. Kondisi vasokonstriksi yang diinduksi stres mengurangi sekresi lendir dan bikarbonat, menyebabkan mukosa rentan terhadap kerusakan dari gastric acid dan faktor-faktor lain;
4. Refluks : faktor-faktor yang terkait dengan stres seperti peningkatan tekanan intra-abdominal atau gangguan motilitas lambung dapat menyebabkan refluks isi lambung, termasuk gastric acid dan bile salt, ke esofagus dan saluran pencernaan bagian atas. Refluks yang terjadi berulang dan dalam waktu yang panjang dapat secara langsung melukai mukosa dan memperparah ulkus yang telah ada sebelumnya;
5. Faktor sinergis : faktor-faktor lain, seperti koagulopati, kegagalan hati atau ginjal, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dan infeksi *Helicobacter pylori* dapat lebih meningkatkan risiko *stress ulcer* atau memperparah ulkus yang telah ada dengan mengganggu integritas mukosa atau memperburuk kerusakan mukosa.



Gambar 1. Patomekanisme *Stress Ulcer*¹⁴

2.3 Manajemen *Stress Ulcer*

Meskipun perdarahan yang signifikan secara klinis jarang terjadi, tingkat keparahan komplikasi yang terkait telah memicu pendekatan pencegahan. Sebagai contoh, mnemonik FAST HUG mengingatkan para klinisi untuk mempertimbangkan perlunya profilaksis *stress ulcer* setiap hari. Selain itu, panduan terbaru dari *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan penggunaan profilaksis *stress ulcer* pada pasien dengan sepsis berat yang memiliki faktor risiko, salah satunya adalah kebutuhan akan ventilasi mekanis > 48 jam, yang cukup mengejutkan, rekomendasi untuk meresepkan obat profilaksis *stress ulcer* terdaftar sebagai rekomendasi 1B - yang berarti rekomendasi yang 'kuat'. Rekomendasi ini didukung meskipun diskusi yang menyertainya mengakui bahwa tidak ada data yang menunjukkan manfaat mortalitas ketika meresepkan obat ini. Beberapa obat/teknik telah dijelaskan untuk mengurangi kejadian SRMD, termasuk sukralfat, H2RA dan PPI. Sukralfat bekerja dengan cara melekat pada sel epitel yang membentuk

penghalang sitoprotektif fisik di lokasi *stress ulcer*, sehingga melindungi mukosa lambung dari efek asam dan pepsin. Sukralfat lebih efektif daripada plasebo dalam mengurangi perdarahan yang nyata, tetapi telah terbukti lebih rendah daripada H2RA untuk mengurangi perdarahan yang signifikan secara klinis. Selain itu, sukralfat dapat mengganggu penyerapan makanan enteral dan obat oral yang diberikan bersama, dan ada potensi risiko pembentukan bezoar (terutama dalam kondisi gangguan motilitas lambung) ketika memberikan sukralfat pada pasien yang secara bersamaan menerima nutrisi cair enteral. H2RA intravena dan PPI sekarang tersedia secara luas, maka sucralfate jarang digunakan sebagai terapi lini pertama. H2RA secara kompetitif menghambat pengikatan histamin pada reseptor G-protein coupled pada membran basolateral sel parietal lambung, yang menghasilkan penurunan produksi asam dan penurunan sekresi lambung secara keseluruhan. H2RA digunakan pada penelitian awal sebagai terapi profilaksis *stress ulcer* lini pertama, dan terbukti secara signifikan mengurangi risiko perdarahan yang penting secara klinis bila dibandingkan dengan plasebo. Keterbatasan pemberian H2RA adalah takifilaksis dapat terjadi dengan cepat. Efek anti-sekresi dari ranitidin intravena yang diinfuskan secara terus menerus berkurang secara dramatis pada hari pertama pemberian. Dengan pemantauan pH intragastrik, penelitian telah menunjukkan bahwa 70% pasien memiliki pH intragastrik > 4 dalam 24 jam pertama infus intravena ranitidin yang turun menjadi 26% pada hari ketiga infus berkelanjutan. Meskipun penelitian serupa belum dilakukan pada pasien yang sakit kritis, data ini menimbulkan kekhawatiran tentang kemanjuran H2RA selama penggunaan jangka panjang pada pasien yang sakit kritis. PPI menonaktifkan enzim H⁺/K⁺ ATPase pada permukaan sekresi sel parietal, menghambat sekresi ion H⁺ dan dengan demikian meningkatkan pH isi lambung. Berbeda dengan H2RA, penggunaan PPI tidak terkait dengan perkembangan toleransi, dengan 100% subjek sehat mempertahankan pH intragastrik > 4 setelah 72 jam infus omeprazole secara terus menerus. Pedoman Surviving Sepsis Campaign merekomendasikan penggunaan PPI daripada H2RA untuk profilaksis *stress ulcer* dengan mengutip bukti level 2C.³

2.4 Indikasi Pemberian Profilaksis *Stress Ulcer*

Pencegahan perdarahan yang berhubungan dengan stres jelas merupakan strategi yang paling efektif untuk pasien yang berisiko mengalami SRMD di ICU. Hal ini dapat dilakukan dengan mencegah iskemia lambung atau cedera asam. Meskipun konsentrasi asam yang tinggi bukan satu-satunya faktor yang berkontribusi terhadap SRMD, mengendalikan produksi asam pada pasien yang berisiko tampaknya dapat melindungi terhadap episode perdarahan.²

Pemilihan yang tepat dari populasi pasien berisiko tinggi dengan *stress ulcer* sangat penting untuk memaksimalkan manfaat SUP dengan efek samping yang minimal. Meskipun dapat dipahami bahwa tidak semua pasien di ICU perlu menerima SUP, namun tidak ada konsensus mengenai perawatan intensif modern. Saat ini, uji coba terkontrol secara acak yang membandingkan SUP dan plasebo tidak dapat dilakukan karena alasan etika.¹⁵ *Stress ulcer* pada pasien kritis/pasien ICU dapat dibagi menjadi 3 kategori, masing-masing dengan definisi dan tingkat kejadian yang berbeda.⁵ Guideline yang dipublikasikan oleh *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) merekomendasikan profilaksis *stress ulcer* hanya dapat digunakan pada pasien ICU dengan sedikitnya satu faktor risiko yang muncul.¹⁶

Kriteria Mayor ≥ 1	Kriteria minor ≥ 2
• Ventilasi tekanan positif > 48 jam, termasuk bantuan hidup ekstraporporeal • Koagulopati (jumlah trombosit < $50 \times 10^9/L$, rasio normalisasi internasional > 1,5, waktu tromboplastin parsial teraktivasi > 2 kali lipat dari normal)a	• Sepsis • Rawat inap di unit perawatan intensif > 1 minggu • Perdarahan gastrointestinal tersembunyi selama ≥ 6 hari Terapi glukokortikoid (> 250 mg hidrokortison atau setara) atau yang setara) • Penggunaan agen antiplatelet atau antiinflamasi nonsteroid

• Riwayat ulserasi atau perdarahan saluran cerna dalam satu tahun terakhir • Cedera traumatik akut pada otak atau sumsum tulang belakang • Cedera termal berat ($\geq 35\%$ dari total luas permukaan tubuh))	- Gagal ginjal atau terapi pengganti ginjal • Gagal hati • Riwayat penyakit <i>Stress ulcer</i> • Bantuan hidup ekstrakorporeal • Transplantasi organ
--	---

Tabel 3. Kriteria Pemberian SUP di ICU⁵

Banyak faktor risiko terkait dengan perkembangan *stress ulcer* pada pasien ICU. Risiko terbesar diidentifikasi dalam Canadian Critical Care Trials Group yaitu sebuah studi kohort prospektif multiseluler terhadap 2.252 pasien kritis, menemukan bahwa ventilasi tekanan positif selama lebih dari 48 jam (rasio odds [OR] 15,6, $P < 0,001$) dan diatesis pendarahan (OR 4,3, $P < 0,001$) adalah prediktor independen utama dari pendarahan saluran pencernaan yang penting secara klinis pada pasien-pasien ini. Kejadian pendarahan saluran pencernaan terkait stres ketika faktor-faktor risiko ini hadir adalah 3,7% dibandingkan dengan 0,1% pada pasien-pasien tanpa faktor risiko. Studi-studi berikutnya telah mengidentifikasi faktor risiko lain yang terkait dengan pendarahan saluran pencernaan yang penting secara klinis pada pasien-pasien kritis. Namun, karena tidak ada variabel tunggal yang merupakan prediktor independen dari pendarahan saluran pencernaan yang penting secara klinis, keputusan untuk menggunakan profilaksis harus disesuaikan dengan pasien secara individual.⁵

Efek profilaksis *stress ulcer* terhadap mortalitas pada pasien di ICU dievaluasi dalam uji coba *Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit* (SUP-ICU), Krag et al melakukan sebuah uji coba acak terkontrol multicenter di Eropa yang melibatkan 3.298 pasien ICU dengan setidaknya 1 faktor risiko terdefinisi sebelumnya untuk pendarahan saluran pencernaan, 20% dari pasien ini mengalami koagulopati, dan 79% sedang menerima ventilasi tekanan positif.¹⁷ Menariknya, tingkat mortalitas 90 hari mirip antara kelompok: 31,1% dalam kelompok profilaksis vs 30,4% dalam kelompok plasebo ($P =$

0,76).¹⁷Hasil ini telah direplikasi dalam studi-studi lain dan setidaknya 2 meta-analisis, memicu perdebatan tentang apakah profilaksis *Stress ulcer* bermanfaat. Penulis berargumen bahwa meskipun tingkat mortalitas 90 hari yang mirip antara kelompok perlakuan dan plasebo, studi-studi yang mengevaluasi pertanyaan ini dapat menjadi subjek untuk kesalahan tipe II (kesalahan negatif palsu dalam pengabaian) karena kemungkinan ada manfaat mortalitas yang nyata tetapi kecil yang terkait dengan profilaksis. Selain itu, penulis menunjukkan bahwa tingkat pendarahan saluran pencernaan yang penting secara klinis adalah 41% lebih rendah pada pasien yang diobati dengan inhibitor pompa proton (PPI) daripada dalam kelompok plasebo (2,5% vs 4,2%), sebuah temuan yang telah direplikasi dalam meta-analisis. Harus dicatat bahwa dalam lengan intervensi uji SUP-ICU, lebih banyak pasien dalam kelompok PPI memerlukan transfusi darah daripada dalam kelompok plasebo (32,5% vs 29,6%). Meskipun signifikansi ini tidak jelas, kami percaya bahwa efek menguntungkan profilaksis *Stress ulcer* pada pendarahan saluran pencernaan yang penting secara klinis menegaskan untuk penggunaannya terus menerus pada pasien kritis tertentu. Karena, respon terhadap profilaksis yang diberikan berbeda-beda setiap pasien, sehingga tidak dapat disamaratakan penilaian antarpasien, selain itu latar belakang dan komorbid pasien yang berbeda-beda juga mempengaruhi respon yang diberikan.^{5,17}

2.4 Agen *Stress Ulcer Prophylaxis*

Agen yang digunakan untuk profilaksis *stress ulcer* termasuk PPI dan H2RA.⁵

2.4.1 *Proton Pump Inhibitor (PPI)*

PPI bekerja dengan menghambat secara ireversibel sistem enzim hidrogen- potassium adenosin trifosfatase (H⁺/K⁺ ATPase) di sel-sel parietal saluran cerna. Enzim tersebut berkaitan dengan sekresi asam lambung. Dengan menghambat enzim tersebut, PPI secara efektif mengurangi produksi asam lambung di dalam lambung. Pasien-pasien kritis, terutama yang berada di unit perawatan intensif (ICU), berisiko tinggi terhadap stress ulcer karena faktor-faktor seperti ventilasi mekanis, koagulopati, sepsis, dan syok. *Stress ulcer* dapat menyebabkan komplikasi

serius seperti perdarahan saluran pencernaan. Dengan menekan produksi asam lambung, PPI membantu menjaga pH lambung yang lebih tinggi, yang mengurangi risiko pembentukan ulkus dan perdarahan berikutnya.^{5,9} PPI memiliki durasi kerja panjang, karena secara ireversibel mengikat enzim pompa proton. Hal tersebut berarti setelah obat dimetabolisme dari sistem, penghambatan sekresi asam lambung tetap bertahan sampai pompa proton baru disintesis. Efek yang berlangsung lama ini bermanfaat untuk profilaksis ulkus, karena memberikan perlindungan terus menerus terhadap sekresi asam lambung selama periode yang diperpanjang. PPI dapat mempertahankan pH intragastrik > 4 setelah 72 jam infus omeprazole secara terus menerus.^{3,5,9} Studi telah menunjukkan bahwa PPI lebih efektif daripada H2RA dalam menekan asam. PPI telah dikaitkan dengan risiko terhadap komplikasi terkait *stress ulcer* seperti pneumonia dan infeksi *Clostridioides difficile*.⁵ Begg et al merekomendasikan penggunaan PPI dibandingkan H2RA namun mereka juga menyebutkan bahwa penggunaan PPI dikaitkan dengan gejala seperti diare, sembelit, sakit kepala, dan gangguan saluran cerna akibat infeksi *C. difficile*., pemberiannya harus berhati-hati dengan mempertimbangkan penyakit penyerta, dosis yang diharapkan, durasi, dan metode asupan (30-60 menit sebelum sarapan) dan disarankan untuk melengkapi diet mereka dengan kalsium untuk menghilangkan potensi risiko osteoporosis.¹⁸ FDA (Badan Pengawasan Obat dan makanan di Amerika) memberikan peringatan mengenai kemungkinan risiko patah tulang (pinggul, pinggang, dan panggul) bagi pasien yang mengonsumsi PPI dosis harian selama lebih dari satu tahun.¹⁷ Tidak seperti H2RA, PPI tampaknya tidak menimbulkan toleransi dengan terapi berkelanjutan. Dua penelitian yang membandingkan omeprazol dengan ranitidin menemukan bahwa omeprazol mempertahankan pH lebih besar dari 4,0 selama periode pengobatan 72 jam. Dalam salah satu penelitian, dosis omeprazol yang diperlukan untuk mempertahankan tingkat penekanan asam ini sebenarnya menurun 43% dari hari pertama hingga hari ketiga pengobatan. Hasil ini

tampaknya didukung oleh hasil studi percontohan oleh Morris. Penelitian ini melibatkan 202 pasien sakit kritis yang berisiko tinggi mengalami perdarahan saluran cerna yang diacak untuk menerima 1 dari 5 rejimen dosis berbeda dari pantoprazole intravena yang diberikan secara intermiten atau rejimen standar simetidin yang diberikan sebagai infus kontinu, dengan masing-masing rejimen diberikan setidaknya 48 jam dan hingga 7 hari. Waktu untuk mencapai pH 4,0 atau lebih adalah 4,3 jam untuk kelompok pantoprazole dibandingkan dengan 4,5 jam untuk kelompok simetidin. Pada semua kelompok pantoprazol, persentase waktu pH tetap pada atau di atas 4,0 meningkat pada hari ke-2 dibandingkan dengan hari ke-1. Sebaliknya, persentase ini justru menurun pada hari ke-2 pada kelompok simetidin, meskipun pemberian infus terus menerus. Data ini menunjukkan bahwa dosis intermiten dengan pantoprazole intravena dapat dengan cepat mencapai dan mempertahankan pH 4,0 atau lebih pada pasien yang sakit kritis, yang berimplikasi pada onset aksi yang cepat dengan adanya sejumlah sel parietal yang diaktifkan untuk memberikan keberhasilan yang sebanding dengan simetidin dengan tidak adanya toleransi.²

2.4.2 Histamine-2 Receptor Antagonist (H2RA)

H2RA bekerja dengan menghambat aksi histamin pada reseptor histamin-2 yang terletak di permukaan sel-sel parietal lambung. Ketika histamin berikatan dengan reseptor ini, itu merangsang produksi asam lambung. Dengan menghambat reseptor histamin-2, H2RA mengurangi sekresi asam lambung, sehingga menurunkan keasaman cairan lambung. Serupa dengan PPI, H2RAs membantu menekan produksi asam lambung, yang bermanfaat untuk mencegah *stress ulcer* pada pasien kritis. Dengan mengurangi keasaman lambung, H2RA menciptakan lingkungan lambung yang kurang bersifat agresif, sehingga lebih sedikit kemungkinan terbentuknya Stress ulcer.⁵

Penghambat H2 efektif dalam mengurangi kejadian perdarahan yang penting secara klinis dari *stress ulcer*, tetapi manfaatnya terjadi terutama pada pasien dengan satu atau lebih faktor risiko di atas. Penggunaan H2

blocker dalam waktu lama disertai dengan penurunan kemampuannya untuk mempertahankan $\text{pH} \geq 4$ pada aspirasi lambung, tetapi hal ini tidak memengaruhi kemampuannya untuk mencegah perdarahan terkait *stress ulcer*. Risiko utama yang terkait dengan penghambat H2 terkait dengan penurunan keasaman lambung. Seperti yang disebutkan sebelumnya, risiko ini termasuk peningkatan insiden gastroenteritis menular, termasuk enterokolitis *Clostridium difficile*, dan peningkatan insiden pneumonia akibat aspirasi sekresi lambung yang menginfeksi ke dalam saluran napas.^{5,9}

H2RA memiliki durasi kerja yang lebih pendek dibandingkan dengan PPI sehingga tidak menekan sekresi asam lambung dalam jangka waktu yang panjang. Oleh karena itu, H2RA mungkin perlu diberikan lebih sering untuk mempertahankan penekanan asam yang memadai untuk profilaksis *stress ulcer*. Studi telah menunjukkan bahwa H2RA efektif untuk profilaksis *stress ulcer* pada pasien kritis, terutama bagi mereka yang tidak dapat mentoleransi atau menerima PPI. Meskipun PPI secara umum dianggap lebih kuat dalam menekan sekresi asam lambung, H2RA masih dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap *stress ulcer*, terutama ketika digunakan dalam kombinasi dengan tindakan pencegahan lainnya.⁵

Obat yang digunakan untuk profilaksis pendarahan <i>stress ulcer</i>			
Obat	Tipe	Rute	Dosis
Famotidin	H2RA	IV	20mg/12jam
Ranitidin	H2RA	IV	50mg/12jam
Lansoprazole	PPI	IV	30 mg/24jam
Omeprazole	PPI	IV	20-40mg/24jam
Pantoprazole	PPI	IV	40 mg/24jam

Tabel 4. Agen Profilaksis *Stress ulcer* ^{5,9}

Pemilihan agen profilaksis didasarkan pada latar belakang dan komorbid pasien yang dinilai oleh klinisi. Selain itu, durasi atau lama pemberian juga perlu diperhatikan. Sejauh ini, durasi optimal profilaksis *stress ulcer* pada

pasien ICU belum jelas. Meskipun kebanyakan ahli setuju bahwa profilaksis harus digunakan jika terdapat faktor risiko sesuai dengan guideline, tetapi tidak ada kesepakatan yang pasti tentang kapan harus menghentikannya. Pendekatan praktisnya adalah mengevaluasi indikator yang terkait dengan risiko tinggi terhadap perkembangan *stress ulcer*. Begitu stresor-stresor atau faktor risiko ini telah teratasi, profilaksis sebaiknya bisa dikurangi, baik dari segi dosis maupun durasi pemberian.

2.5 pH Lambung

Lambung adalah organ khusus pada saluran pencernaan yang menyimpan dan memproses makanan untuk dicerna. Kemampuan untuk mengeluarkan ion hidrogen dalam bentuk asam klorida merupakan ciri khas fungsi lambung. Unit sekresi mukosa lambung adalah mukosa kelenjar oksitosin. Lambung dipersarafi oleh serabut parasimpatis dari saraf vagus dan serabut simpatis dari plexus seliacus. Total sekresi lambung harian sekitar 2 L dengan pH 1,0 hingga 3,5. Lambung hanya mengeluarkan beberapa mililiter cairan lambung setiap jam selama periode antara pencernaan. Rangsangan emosional yang kuat, seperti yang terjadi sebelum operasi, dapat meningkatkan sekresi cairan lambung yang sangat asam hingga >50 mL per jam. Sekresi utama adalah asam klorida, pepsinogen, faktor intrinsik, dan lendir. Sekresi mukus melindungi mukosa lambung dari kerusakan mekanis dan kimiawi. Zat-zat yang mengganggu sawar mukosa dan menyebabkan iritasi lambung antara lain etanol dan obat-obatan yang menghambat sintesis prostaglandin (aspirin, obat antiinflamasi nonsteroid). Mekanisme saraf dan humoral sangat mempengaruhi volume cairan lambung dan waktu pengosongan lambung. Stimulasi sistem saraf parasimpatis meningkatkan sekresi cairan lambung dan motilitas, sedangkan stimulasi sistem saraf simpatis memiliki efek sebaliknya. Pengosongan cairan non-nutrisi merupakan proses eksponensial (volume cairan yang dikosongkan per unit waktu berbanding lurus dengan volume yang ada di dalam lambung), dalam hal ini, pengosongan cairan dari lambung dimulai dalam waktu 1 menit setelah konsumsi, sedangkan pengosongan padatan biasanya dimulai setelah jeda waktu 15 hingga 137 menit (median 49 menit). Pengosongan lambung pada ibu yang sehat, cukup bulan, dan tidak mengalami obesitas tidak tertunda dibandingkan dengan wanita

yang tidak hamil. Secara umum diperkirakan bahwa penundaan pengosongan lambung terhadap padatan disebabkan oleh waktu yang diperlukan kontraksi antral untuk memecah padatan menjadi partikel-partikel yang cukup kecil agar dapat keluar melalui pilorus. Manifestasi klinis dari pengosongan lambung yang tertunda termasuk anoreksia, rasa kenyang yang terus menerus setelah makan, sakit perut, dan mual dan muntah. Beberapa faktor mempengaruhi laju pengosongan lambung. Penentu utama pengosongan cairan dari lambung adalah volume. Selain volume, faktor lain yang mempengaruhi laju pengosongan lambung adalah komposisi cairan. Pengosongan larutan netral, iso-osmolar, dan larutan inert secara kalori berlangsung cepat (250 dari 500 mL larutan garam normal dikosongkan dalam 12 menit). Sejumlah kecil air (hingga 150 mL) untuk memfasilitasi pemberian obat oral sesaat sebelum induksi anestesi tidak menghasilkan peningkatan volume cairan lambung yang berkelanjutan dan bahkan dapat menyebabkan pengosongan lambung. Larutan yang bersifat hipertonik atau mengandung asam, lemak, atau asam amino tertentu, semuanya memperlambat pengosongan lambung. Kandungan lipid dan/atau kalori yang tinggi memperlambat pengosongan padatan dari lambung. Hiperglikemia, gangguan kontrol saraf, dan proses inflamasi neuromuskuler semuanya dianggap berperan dalam perkembangan gastroparesis diabetik. Sebanyak 50% pasien dengan diabetes melitus tipe I dan II yang terkontrol dengan baik menunjukkan pengosongan lambung yang tertunda, yang dapat ditunjukkan dengan tes napas karbon skintigrafi, atau kapsul motilitas nirkabel. Pengosongan lambung yang tertunda dari padatan adalah kelainan yang paling konsisten pada penderita diabetes dengan gastroparesis, tetapi hal ini sejalan dengan fisiologi normal di mana cairan melewati pilorus secara eksponensial tergantung pada volume dan komposisi cairan, sedangkan padatan melewatinya jauh lebih lambat dengan cara bifasik. Ada periode jeda awal di mana padatan dicerna menjadi partikel berukuran ≤ 2 mm dan kemudian fase linier yang lebih cepat menyerupai cairan. Seiring dengan berkembangnya diabetes, ada kemungkinan retensi cairan lambung juga akan terjadi. Pasien dengan GERD dan terdokumentasi memperlambat pengosongan lambung dari padatan telah terbukti memiliki tingkat pengosongan lambung yang normal untuk cairan. Sebagian besar pasien dengan pengosongan

lambung yang melambat untuk cairan yang berhubungan dengan GERD tidak menunjukkan gejala seperti mual dan muntah, yang biasanya berhubungan dengan stasis lambung. Keberadaan pengosongan lambung yang tertunda pada penyakit *stress ulcer* masih kontroversial. Beberapa data menunjukkan adanya perlambatan pengosongan lambung terhadap makanan padat tetapi tidak terhadap cairan pada *stress ulcer*. Meskipun obesitas dan kehamilan sering diasumsikan memperlambat pengosongan lambung, namun ada juga data yang tidak dapat mengkonfirmasi perlambatan ini, sedangkan data lain menunjukkan percepatan pengosongan lambung pada individu yang mengalami obesitas. Kontraksi fundus lambung bertanggung jawab untuk memfasilitasi pengosongan cairan, sedangkan kontraksi antral mengontrol pengosongan padatan, setelah dicerna menjadi partikel-partikel yang lebih kecil. Waktu transit gastrointestinal telah terbukti bervariasi selama siklus menstruasi, dengan perpanjangan yang terjadi selama fase luteal ketika kadar progesteron meningkat. Gastroenteritis virus akut telah dikaitkan dengan pengosongan lambung yang tertunda. Obat-obatan tertentu, termasuk opioid, agonis β -adrenergik, dan antidepresan trisiklik, dapat memperlambat pengosongan lambung. Antasida aluminium hidroksida dapat memperlambat pengosongan lambung. Alkohol, setidaknya dalam konsentrasi yang ada dalam wine, tidak secara signifikan memengaruhi pengosongan lambung dari cairan atau padatan. Konsentrasi alkohol yang lebih tinggi, seperti yang terdapat dalam wiski, dapat menyebabkan perlambatan pengosongan lambung. Mekanisme perlambatan ini tidak jelas, tetapi mungkin disebabkan oleh hiperosmolaritas, perubahan sekresi asam lambung, atau kerusakan mukosa lambung. Nutrisi parenteral total dapat menyebabkan stasis lambung. Diet elemental, mungkin karena konsentrasi asam amino dan hiperosmolaritasnya yang tinggi, membutuhkan waktu lebih lama untuk dikosongkan dari lambung dibandingkan dengan makanan yang diblender dengan komposisi kalori yang sebanding. Merokok telah terbukti menunda pengosongan padatan, meskipun dapat mempercepat pengosongan cairan. Obat-obatan prokinetik lambung seperti metoklopramid dapat mempercepat pengosongan padatan dan cairan. Regimen terapi baru yang menunjukkan potensi untuk

mengobati pengosongan lambung yang tertunda termasuk agonis reseptor ghrelin dan agonis reseptor 5-hidroksitriptamin selektif.¹⁹

Mukosa lambung harus melindungi diri terhadap cedera dari lingkungan asam di dalam lambung, dan aliran darah mukosa lambung dianggap memainkan peran penting dalam perlindungan ini (dengan memasok nutrisi untuk menjaga integritas fungsional mukosa). Pentingnya aliran darah mukosa ditunjukkan oleh fakta bahwa 70 hingga 90% suplai darah ke lambung dialirkan ke mukosa lambung. Vasokonstriksi splanknik dan hipoperfusi sering terjadi pada pasien yang sakit kritis, dan penurunan aliran darah mukosa lambung yang dihasilkan dianggap sebagai penyebab utama erosi lambung. Setelah mukosa lambung terganggu, keasaman dalam lumen lambung dapat memperburuk lesi pada mukosa lambung.⁹ Pada pemberian terapi profilaksis *stress ulcer* mempertahankan pH antara 3,5 dan 4,5 adalah nilai rujukan yang diterima oleh banyak orang dan sebaiknya menjadi tujuan minimum terapi profilaksis. Profilaksis yang efektif tidak hanya membutuhkan pemilihan obat dan dosis yang tepat, tetapi juga metode pemberian yang tepat. Terdapat korelasi yang kuat (92,9% positif) antara kadar serum simetidin dan pH intragastrik di atas 4,0. Dengan demikian, simetidin yang diberikan melalui infus kontinu terbukti efektif dalam mempertahankan pH di atas 4,0, sehingga berpotensi mencegah terjadinya *stress ulcer*. Penting untuk dicatat bahwa meskipun H2RA yang diberikan sebagai infus kontinu lebih efektif dalam meningkatkan pH lambung daripada H2RA yang diberikan secara intermiten, tidak ada uji coba komparatif yang mengevaluasi rejimen dosis ini pada hasil klinis. Kita hanya dapat menduga bahwa penekanan asam yang lebih lengkap mengarah pada peningkatan perlindungan GI.²

2.6 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah suatu bentuk gagal napas yang berat, yang berkembang progresif ditandai dengan dispnea, hipoksemia yang berat, dan edem paru nonkardiak. Dikenal beberapa definisi ARDS antara lain oleh *American European Consensus Conference* (AECC). Saat ini definisi ARDS adalah adanya 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.¹

Penyebab ARDS	
Infeksi	Non infeksi
Pneumonia	Aspirasi gastric
Septikimia	Transfusi
Sepsis berat	Multisistem trauma
Shock Sepsis	Pancreatitis
	Overdosis Obat-Obatan

Tabel 5. Penyebab ARDS¹

Penilaian insiden dan hasil luaran ARDS sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain definisi yang digunakan, case mix, dan faktor-faktor lokal 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 protective ventilator strategy, penurunan kejadian *transfusion related lung injury* (TRALI), serta penatalaksanaan sepsis yang lebih baik. 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 ICU tanpa ARDS.¹

	Definisi AECC	Definisi Berlin
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 CT-Scan-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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$	Mild $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ Moderate $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ Severe $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$

Tabel 6. Kriteria dan Klasifikasi ARDS.⁷

Sebagian besar klinisi saat ini menggunakan kriteria BERLIN sebagai dasar klasifikasi ARDS. Menurut kriteria BERLIN, terdapat tiga tingkatan ARDS berdasarkan nilai PaO_2 yang dicapai akibat pemberian FiO_2 , yaitu mild, moderate dan severe. ARDS mild bila dijumpai nilai $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, moderate $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ serta severe $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$. Rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ini tidak ditentukan pengaturan ventilator. Tekanan positif pada akhir ekspirasi (PEEP), volume tidal, dan pengaturan FiO_2 dapat mempengaruhi rasio ini. Perbandingan kriteria dan klasifikasi ARDS.^{1,20}

2.6.1 Patogenesis ARDS

Patogenesis dan patofisiologi ARDS cukup kompleks yang disebabkan kerusakan epitel alveolar dan endotel kapiler akibat faktor-faktor di atas. Akibat kerusakan tersebut, terjadi respons inflamasi pada membran kapiler alveolar yang selanjutnya akan mencetuskan terjadinya lung injury. Pada hari 1-7 dikenal sebagai initial *acute phase* (fase akut inisial). Pada fase ini terjadi peningkatan permeabilitas vaskular paru yang menyebabkan edema

interstisial dan edema intra-alveolar. Pada fase ini juga terjadi akumulasi neutrofil, makrofag, dan sel darah merah intra-alveolar. Proses ini secara sistemik akan mencetuskan dikeluarkannya sitokin TNF α , 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 membran hialin, dan kerusakan epitel alveoli. Fase subakut ini akan berlangsung dari hari ke-7 sampai hari ke-14, ditandai dengan resolusi edema alveoli, proliferasi sel epitel alveolar tipe II yang menghasilkan surfaktan, infiltrasi fibroblas, dan dimulainya deposisi kolagen. Fase selanjutnya (setelah hari ke-14) adalah fase di mana fibrosis mulai terjadi, yang ditandai dengan didapatkan sel-sel mesenchymal, akumulasi kolagen, fibronektin dan terjadi neovaskularisasi. Pada fase eksudatif, saat terjadi akumulasi cairan di alveoli dan atelektasis, secara klinis didapatkan hipoksemia berat. Hipoksemia disebabkan adanya shunting pulmoner dan penurunan complian paru. Kondisi ini biasanya tidak bisa diatasi hanya dengan meningkatkan FiO₂, atau pemberian O₂, 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 trombosis pada sistem kapiler paru. Setelah fase inflamasi, proses berlanjut ke fase fibroproliferatif di mana terjadi pembentukan fibrosis interstisial. Pada fase ini akan terjadi vasokonstriksi hipoksemik dan obliterasi sistem kapiler paru karena trombosis, 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.¹

2.6.2 Hubungan ARDS terhadap mukosa lambung

ARDS dapat menyebabkan *stress ulcer* melalui beberapa mekanisme, terutama yang berkaitan dengan efek sistemik penyakit kritis dan ventilasi mekanis. Pasien dengan ARDS yang menerima ventilasi tekanan positif (PPV) selama lebih dari 48 jam sangat rentan terhadap kerusakan mukosa akibat hipoperfusi splanchnik. Berkurangnya aliran darah ke saluran pencernaan ini merusak sawar mukosa, sehingga lebih rentan terhadap ulserasi stres. Peningkatan Sekresi Asam Lambung: Respons stres yang terkait dengan penyakit kritis dapat menyebabkan peningkatan sekresi asam lambung sebagai respons terhadap kadar hormon gastrin yang lebih tinggi. Peningkatan keasaman ini dapat mengiritasi lapisan lambung, yang berkontribusi terhadap perkembangan *stress ulcer*. Gangguan Penghalang Mukosa: Glikoprotein mukosa dalam mukosa lambung dapat dirusak oleh peningkatan garam empedu yang direfluks atau racun uremik, yang selanjutnya merusak penghalang mukosa dan meningkatkan risiko ulserasi stres. Ventilasi Mekanis: Penggunaan ventilasi mekanis, terutama pada tingkat tekanan ekspirasi akhir positif (PEEP) yang tinggi, dapat memperburuk hipoperfusi splanchnik, sehingga meningkatkan risiko *stress ulcer*. Peradangan Sistemik: Respons inflamasi sistemik yang terkait dengan ARDS juga dapat berkontribusi terhadap perkembangan *stress ulcer* dengan mengganggu mekanisme perlindungan normal mukosa lambung. Implikasi klinis profilaksis *stress ulcer* umumnya direkomendasikan untuk pasien

ARDS untuk mengurangi risiko perdarahan saluran cerna. H2RA sering digunakan sebagai standar perawatan untuk profilaksis *stress ulcer* karena kemanjurannya dalam mengurangi sekresi asam lambung. Singkatnya, mekanisme patofisiologis yang menghubungkan ARDS dengan *stress ulcer* melibatkan hipoperfusi splanchnik, peningkatan sekresi asam lambung, gangguan fungsi sawar mukosa, dan respons inflamasi sistemik yang terkait dengan penyakit kritis. Faktor-faktor ini secara kolektif meningkatkan risiko ulserasi stres pada pasien ARDS.²

2.7 Penggunaan *Stress Ulcer* Profilaksis sebagai Ventilator Bundle

Profilaksis *stress ulcer* (SUP) adalah komponen penting dari bundel ventilator yang bertujuan untuk mengurangi risiko *stress ulcer* dan pneumonia terkait ventilator (VAP) pada pasien yang sakit kritis yang menjalani ventilasi mekanis. Stress ulkus adalah komplikasi yang umum terjadi pada pasien yang sakit kritis, terutama mereka yang menggunakan ventilasi mekanis. Penggunaan SUP bertujuan untuk mengurangi risiko *stress ulcer* ini dengan menghambat sekresi asam lambung, sehingga mencegah kerusakan mukosa dan perdarahan. Agen yang paling umum digunakan untuk SUP adalah PPI, H2RA, dan sukralfat. PPI seperti pantoprazole sering kali lebih disukai karena sifat penekanan asamnya yang kuat, tetapi telah dikaitkan dengan insiden VAP yang lebih tinggi dalam beberapa penelitian. Bundel ventilator biasanya mencakup kombinasi praktik yang bertujuan untuk mengurangi risiko VAP, seperti posisi semi-telentang, perawatan mulut, menghindari selang nasogastrik, dan strategi untuk membatasi durasi ventilasi mekanis. SUP disertakan dalam paket ini untuk mengatasi risiko spesifik *stress ulcer*, yang dapat berkontribusi pada perkembangan VAP. Namun, penggunaan SUP telah dikaitkan dengan beberapa risiko, seperti kolonisasi bakteri pada saluran pernapasan dan potensi peningkatan kejadian VAP. Efektivitas SUP dalam mencegah *stress ulcer* sudah

terbukti dengan baik, tetapi dampaknya terhadap kejadian VAP lebih kompleks. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa PPI dapat meningkatkan risiko VAP dengan mengubah pH lambung dan mendorong pertumbuhan bakteri yang berlebihan.^{13,21,22,23} Xuetao Kong et al tahun 2022 menjelaskan bahwa pasien dengan ventilasi mekanik yang menggunakan sucralfate atau H2RA memiliki risiko kematian yang sama dengan pasien MV yang menggunakan PPI, dan tidak ada perbedaan dalam terjadinya VAP dan prognosis pasien VAP. Yin Wang et al tahun 2020 menunjukkan bahwa PPI dan H2RA dapat meningkatkan pneumonia dibandingkan dengan tanpa profilaksis, dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian pneumonia antara PPI dan H2RA.²⁴