

Tatalaksana *Acute Respiratory Distress Syndrome* Pada Pasien Dewasa Dengan Steroid

Jessica N. Masikome,¹ Mordekhai L. Laihad,² Diana C. Lalenoh²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Email: jessica@masiko.me

Abstract: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a non-cardiogenic pulmonary edema caused by several risk factors and is an emergency case. ARDS characterized by acute intervals, alveolar edema, acute hypoxemia, decreased pulmonary compliance and multi-organ dysfunction or decreased organ function. ARDS often treated in an intensive care unit along with underlying factors. Although many medical treatments ineffective in treating ARDS, corticosteroids can reduce fluid in the alveolar capillaries and the attachment of neutrophils to endothelial capillaries. Aim of this study was to look at indicators of ARDS with steroids looking at the mortality rate, ventilator-free days, and length of stay for ARDS with steroids. Search data using three databases, namely Pubmed, Scencedirect, Google Scholar. Ten literatures met the inclusion and exclusion criteria. Consisted of one retrospective observational study, one analytical retrospective study, three randomized control trials and five cohort studies. Total sample in 10 literatures was 1633 people for the steroid therapy group and 1303 for the control group. Result of a literature review study showed that steroids had less impact on reducing mortality in ARDS patients, steroids had an effect on increasing the number of ventilator-free days and steroids did not have an impact on increasing length of stay.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome, Steroid

Abstrak: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) merupakan edema pulmoner non-kardiogenik yang disebabkan beberapa faktor risiko dan merupakan kasus kegawatdaruratan. Karakteristik ARDS terjadi dalam selang waktu pendek atau akut, edema alveolar, hipoksemia akut, penurunan komplians paru serta multiple organ disfunction atau penurunan fungsi organ. ARDS sering dirawat dalam ruang rawat intensif beserta faktor-faktor yang mendasari. Meskipun banyak sekali pengobatan medikamentosa yang tidak efektif dalam pengobatan ARDS, namun kortikosteroid mampu mengurangi tembusnya cairan pada membran kapiler alveolar dan perlekatan neutrofil pada kapiler endotel. Tujuan dari studi ini adalah mengetahui tatalaksana ARDS dengan steroid dengan melihat angka mortalitas, ventilator free days, dan length of stay dari tatalaksana ARDS dengan steroid. Pencarian data menggunakan tiga database yaitu Pubmed, Scencedirect, Google Scholar. Sepuluh literature yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdiri dari satu penelitian retrospective observational, satu penelitian retrospective analysis, tiga penelitian randomized control trial dan lima penelitian cohort study. Jumlah sampel penelitian pada 10 literature tersebut adalah 1633 orang untuk grup terapi steroid dan 1303 untuk grup kontrol. Hasil penelitian literature review menunjukkan steroid kurang memberi dampak dalam mengurangi angka mortalitas pada pasien ARDS, steroid memberi dampak dalam peningkatan angka ventilator free days dan steroid tidak memiliki dampak yang bermakna pada peningkatan length of stay.

Kata Kunci: Acute Respiratory Distress Syndrome, Steroid.

PENDAHULUAN

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) merupakan edema pulmoner non-kardiogenik yang disebabkan beberapa faktor risiko dan merupakan suatu kasus kegawatdaruratan. Karakteristik ARDS antara lain terjadi dalam selang waktu pendek atau akut, edema alveolar, hipoksemia akut, penurunan komplians paru serta *multiple organ disfunction* atau penurunan fungsi organ. ARDS sering dirawat dalam ruang rawat intensif beserta dengan faktor-faktor yang mendasari.⁽¹⁾ Pada ruang rawat intensif ada sekitar 10-15 persen pasien ARDS dan lebih dari 23 persen pasien sudah diberi perawatan ventilasi mekanik memenuhi kriteria ARDS. Sekitar 80 persen pasien ARDS memerlukan ventilasi mekanik dan 47 persen mengalami ARDS derajat sedang, 30 persen mengalami ARDS derajat ringan, dan 23 persen mengalami ARDS berat.⁽²⁾ Berdasarkan banyak penelitian yang dirampungkan angka mortalitas ARDS mencapai hingga sekitar 43 persen. Angka mortalitas ARDS sangat berpengaruh dengan klasifikasi dari ARDS. Sekitar 23 persen untuk ARDS ringan, 32 persen untuk ARDS sedang, dan 45 persen untuk ARDS berat.⁽³⁾

Berbagai etiologi menghasilkan respon alami dari ARDS. Proses terjadinya ARDS melalui beberapa fase, dimulai dari fase awal adanya kerusakan kapiler alveolar, fase proliferasi yang ditandai dengan peningkatan fungsi paru serta penyembuhan, dan terakhir yaitu fase fibrosis yang merupakan tanda berakhirnya proses inflamasi akut. Epitel dan endotel paru mengalami kerusakan yang ditandai dengan inflamasi, apoptosis, nekrosis, peningkatan permeabilitas kapiler alveolar sehingga dapat mengakibatkan edema alveolar serta proteinosis.⁽⁴⁾ Edema alveolar dapat menyebabkan penurunan pertukaran gas yang menyebabkan hipoksemia. ARDS memiliki pola kerusakan yang khas yang tidak teratur. Segmen dari paru dapat mengalami kerusakan yang berat sehingga dapat menghasilkan penurunan komplians paru secara luas.⁽⁵⁾

Steroid merupakan pengobatan ARDS secara medikamentosa yang cukup menarik perhatian karena memiliki efek anti-inflamasi yang kuat sehingga hal tersebut sangat berkaitan dengan patofisiologi ARDS.⁽⁶⁾ Meskipun banyak sekali pengobatan medikamentosa yang tidak efektif dalam pengobatan ARDS, namun steroid mampu mengurangi tembusnya cairan pada membran kapiler alveolar dan perlekatan neutrofil pada kapiler endotel.⁽⁷⁾ Karena hal tersebut penulis tertarik untuk meneliti "Tatalaksana *Acute Respiratory Distress Syndrome* berat dengan steroid".

METODE PENELITIAN

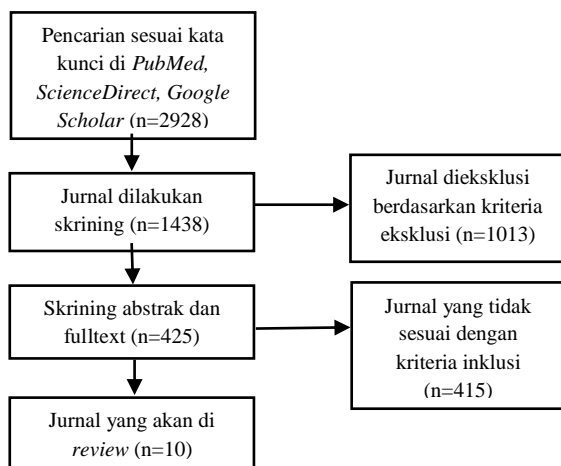
Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober-November 2020. Jenis penelitian yang digunakan penulis adalah studi *literature review*. Data yang digunakan dalam studi *literature* ini adalah data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung. Pencarian data menggunakan tiga *database* yaitu *Pubmed*, *Scencedirect*, *Google Scholar*. Hasil pencarian artikel sesuai kata kunci dan tahun ditemukan *Pubmed* 1.236 artikel, *Scencedirect* 618 artikel, *Google Scholar* 1.074 artikel. Setelah disesuaikan dengan kriteria inklusi maka jumlah artikel yang tersisa sebanyak 10 artikel. Kriteria inklusi dalam studi ini adalah pasien yang terdiagnosa ARDS yang dirawat di ICU, intervensi tatalaksana steroid. data mortalitas, length of stay, dan ventilator free days dari hasil tatalaksana steroid, desain studi retrospective analysis, retrospective observational, randomized control trial, dan cohort study, tahun publikasi sesudah 2010.

Kriteria eksklusi dalam studi ini adalah pasien ARDS yang dirawat di ICU dengan data catatan rekam medik yang tidak lengkap dan teks *literature* tidak dalam bentuk full text. Hasil seleksi artikel studi digambarkan dalam diagram alur (Gambar 1).

HASIL PENELITIAN

Pada tahap seleksi *literature* maka ditemukan sepuluh *literature* yang

memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdiri dari satu penelitian retrospective observational, satu penelitian retrospective analysis, empat penelitian randomized control trial dan empat penelitian cohort study. Jumlah sampel penelitian pada 10 literature tersebut adalah 1633 orang untuk grup terapi steroid dan 1303 untuk grup kontrol.⁽⁸⁻¹⁷⁾



Gambar 1. Diagram alur literature review

Pada beberapa literatur yang ditinjau dilakukan uji statistik untuk melihat apakah perbandingan antara grup yang menjalani terapi steroid dengan grup kontrol memiliki perbedaan yang bermakna. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan hubungan antara data yang diuji bermakna secara statistik dan apabila nilai $p > 0,05$ hubungan tidak bermakna secara statistik. Hasil uji statistik untuk angka mortalitas pasien ARDS pada grup terapi steroid dan grup kontrol didapatkan hasil yang bervariasi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tongyoo, et al. angka mortalitas pada grup terapi steroid dengan grup kontrol menunjukkan nilai p sebesar 0,51 dan pada penelitian yang dilakukan oleh Villar, et al menunjukkan nilai p sebesar 0,0166. Tabel 1 menunjukkan bahwa nilai p yang terbesar terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Tomazini, et al dengan nilai $p = 0,85$ menggunakan uji statistik X^2 .

Tabel 2 menunjukkan nilai p yang paling rendah pada penelitian Villar et al dengan nilai $p < 0,0001$ menggunakan uji statistik Student T test dan nilai p yang

tertinggi pada penelitian Chandra et al dengan nilai $p = 0,51$.

Tabel 1. Distribusi hasil uji statistik mortalitas pada masing-masing literature.

| Peneliti | Uji Statistik | Nilai P |
|----------------------------------|------------------------------------|---------|
| Tongyoo, et al. ⁽¹²⁾ | Chi-square test, Fisher exact test | 0,51 |
| Villar, et al. ⁽⁸⁾ | Fisher exact test | 0,0166 |
| Tomazini, et al. ⁽¹⁶⁾ | X^2 test | 0,85 |
| Chandra, et al. ⁽¹³⁾ | Chi-square test, Fisher exact test | 0,31 |
| Baek, et al. ⁽¹⁷⁾ | Chi-square test, Fisher exact test | 0,541 |
| Wu, et al. ⁽¹¹⁾ | Chi-square test | 0,0019 |

Tabel 2. Distribusi hasil uji statistik ventilator free days pada masing-masing literature.

| Peneliti | Uji Statistik | P value |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Tongyoo, et al. ⁽¹²⁾ | Mann Whitney U-Test | 0,17 |
| Villar, et al. ⁽⁸⁾ | Student T test | <0,0001 |
| Tomazini, et al. ⁽¹⁶⁾ | X^2 test | 0,04 |
| Chandra, et al. ⁽¹³⁾ | Student T test, Mann Whitney U-Test | 0,51 |
| Baek, et al. ⁽¹⁷⁾ | Student T test, Mann Whitney U-Test | 0,013 |
| Tsai, et al. ⁽¹⁰⁾ | Mann Whitney U-Test | 0,009 |

Tabel 3 menunjukkan hasil uji statistik length of stay pada masing-masing

literature dengan nilai p paling tinggi pada penelitian Chandra et al. ($p=0,63$) dan paling rendah pada Wu et al. ($p<,0001$).

Tabel 4 menunjukkan jumlah subjek penelitian terbesar pada penelitian retrospective observational yang dilakukan oleh Liu et al. dengan usia rata-rata pasien adalah 64 tahun.

Tabel 3. Distribusi hasil uji statistik length of stay days pada masing-masing literatur.

| Peneliti | Uji Statistik | P value |
|------------------------------------|---|---------|
| Liu, et al. ⁽¹⁵⁾ | Student T test, Mann Whitney U-Test | <0,001 |
| Chandra, et al. ⁽¹³⁾ | Student T test, Mann Whitney U-Test | 0,63 |
| Baek, et al. ⁽¹⁷⁾ | Student T test, Mann Whitney U-Test | 0,121 |
| Wu, et al. ⁽¹¹⁾ | Student T test, Mann Whitney U-Test | <,0001 |
| Tsai, et al. ⁽¹⁰⁾ | Mann Whitney U-Test | 0,475 |

BAHASAN

Pada sepuluh *literature* yang di *review* menunjukkan hasil yang bervariasi. Berdasarkan beberapa hasil uji statistik yang dilakukan terdapat 2 dari 6 hasil yang bermakna untuk penurunan mortalitas. Yaitu penelitian yang dilakukan oleh Villar, et al. ($p=0,0166$) dan Wu et al. ($p=0,0019$). Regimen pengobatan oleh Villar, et al. adalah *dexamethasone* intravena 20mg/hari pada hari 1 hingga 5 dan 10mg/hari pada hari 5 hingga 10. Pada penelitian oleh Wu, et al. menerapkan regimen pengobatan dengan *methylprednisolone* 40-80mg/hari. Durasi pengobatan pada penelitian ini dilakukan selama 2-5 hari.

Hasil uji statistik *ventilator free days* pada *literature* yang ada menunjukkan bahwa 4 dari 6 hasil tersebut memiliki nilai p yang bermakna yaitu penelitian yang dilakukan oleh Villar, et al. ($p <0,0001$),

Tomazini, et al. ($p=0,04$) Baek et al. ($p=0,013$), Tsai, et al. ($p=0,009$). Berdasarkan data tersebut menunjukkan bahwa steroid memberi dampak dalam peningkatan angka *ventilator free days*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Seam et al pada tahun 2012 juga menunjukkan bahwa durasi ventilasi mekanik lebih tinggi pada grup kontrol dibandingkan pada grup terapi steroid ($p=0,005$).

Pada hasil uji statistik *length of stay* dari data 5 *literature* yang ada menunjukan 2 dari 5 memiliki hasil yang bermakna yaitu pada penelitian yang dilakukan pada Liu et al. ($p<0,001$) dan Wu et al. ($p<0,0001$). Berdasarkan data tersebut menunjukkan bahwa steroid tidak memiliki dampak yang bermakna pada peningkatan *length of stay*. *Length of stay* yang lebih tinggi dapat mempengaruhi kondisi ekonomi dari pasien karena membayar biaya rumah sakit dalam waktu yang lama.⁽⁶⁾ Hal tersebut menunjukkan bahwa steroid tidak memiliki dampak yang bermakna pada peningkatan *length of stay* merupakan salah satu keberhasilan dalam terapi ARDS.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan secara *literature review*, maka dapat disimpulkan bahwa regimen dan durasi pengobatan yang memiliki hasil positif adalah penelitian oleh Villar, et al. dengan *Dexamethasone* intravena 20mg/hari pada hari 1 hingga 5 dan 10mg/hari pada hari 5 hingga 10, steroid kurang memiliki pengaruh pada pengurangan angka mortalitas pasien ARDS sehingga belum bisa disimpulkan jika steroid memiliki dampak terhadap penyembuhan ARDS, steroid dapat memberi dampak pada peningkatan *ventilator free days* pada pasien ARDS, dan steroid tidak memiliki hubungan dengan peningkatan *length of stay* pada pasien ARDS.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Tabel 4. Karakteristik pasien ARDS yang diterapi menggunakan steroid beserta regimen dan durasi pengobatan.

| Peneliti | Desain studi | Subjek Penelitian dan grup kontrol | Karakteristik pasien dengan terapi steroid | Regimen dan durasi pengobatan |
|---------------------------------|-----------------------------------|--|---|--|
| Seam, et al. ⁽⁹⁾ | <i>Retrospective analysis</i> | Total: 79 Steroid: 55 Kontrol: 24 | Umur rata-rata pasien 49,7, Jenis kelamin laki-laki 29 dan perempuan 26 | <i>Methylprednisolone</i> 1mg/kg/hari untuk 2 minggu dan penurunan dosis setelahnya selama lebih dari dua minggu. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 28 hari. |
| Liu, et al. ⁽¹⁵⁾ | <i>Retropective observational</i> | Total: 774 Steroid: 409 Kontrol: 365 | Umur rata-rata pasien 64, Jenis kelamin laki-laki 452 dan perempuan 322 | <i>Hydrocortisone</i> 200-400mg/hari. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 4-10 hari. |
| Rezk, et al. ⁽¹⁴⁾ | <i>Randomized control trial</i> | Total: 27 Steroid: 18 Kontrol: 9 | Umur pasien tidak dicantumkan, Jenis kelamin laki-laki 16 dan perempuan 2 | <i>Methylprednisolone</i> 1mg/kg/hari pada hari 1 hingga 14, 0,5mg/kg/hari pada hari ke 15 hingga 21, 0,25 mg/kg/hari pada hari ke 22 hingga 25 dan diturunkan hingga menjadi 0,125mg/kg/hari pada hari ke 25 hingga 28. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 28 hari. |
| Tongyoo, et al. ⁽¹²⁾ | <i>Randomized control trial</i> | Total: 197 Steroid: 98 Kontrol: 99 | Umur rata-rata dari pasien 64,5±17,3, jenis kelamin laki-laki 50 dan perempuan 48 | <i>Hydrocortisone</i> bolus intravena 50mg/6 jam. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 7 hari. |
| Villar, et al. ⁽⁸⁾ | <i>Randomized control trial</i> | Total: 277 Steroid:139 Kontrol:138 | Umur rata-rata pasien 56, jenis kelamin laki-laki 53 dan perempuan 96 | <i>Dexamethasone</i> intravena 20mg/hari pada hari 1 hingga 5 dan 10mg/hari pada hari 5 hingga 10. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 10 hari. |

| | | | | |
|----------------------------------|---------------------------------|--|---|---|
| Tomazini, et al. ⁽¹⁶⁾ | <i>Randomized control trial</i> | Total: 299 Steroid: 151 Kontrol: 148 | Umur rata-rata pasien 60,1, jenis kelamin laki-laki 90 dan perempuan 61. | <i>Dexamethasone</i> intravena 20mg/hari pada hari 1 hingga 5 dan 10mg/hari pada hari 5 hingga 10. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 10 hari. |
| Chandra, et al. ⁽¹³⁾ | <i>Cohort study</i> | Total: 95 Steroid: 48 Kontrol: 47 | Umur pasien 36 (median), jenis kelamin laki-laki 23 dan perempuan 25 | <i>Methylprednisolone</i> dibagi menjadi dua dosis dosis rendah 1mg/kg/hari dan dosis tinggi 2mg/kg/hari selama 3-5 hari dan diturunkan dosisnya pada 48 jam setelahnya. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 7 hari. |
| Baek, et al. ⁽¹⁷⁾ | <i>Cohort study</i> | Total: 565 Steroid: 161 Kontrol: 404 | Umur rata-rata dari pasien 63±13, jenis kelamin laki-laki 379 dan perempuan 186 | <i>Methylprednisolone</i> 40-180mg/hari. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 6-29 hari. |
| Wu, et al. ⁽¹¹⁾ | <i>Cohort study</i> | Total: 382 Steroid: 226 Kontrol: 156 | Umur rata-rata dari pasien 60,7±14,1, jenis kelamin laki-laki 234 dan perempuan 148 | <i>Methylprednisolone</i> 40-80mg/hari. Durasi pengobatan pada penelitian ini dilakukan selama 2-5 hari. |
| Tsai, et al. ⁽¹⁰⁾ | <i>Cohort study</i> | Total: 241 Steroid: 85 Kontrol: 156 | Umur pasien 61 (median), jenis kelamin laki-laki 52 dan perempuan 33 | <i>Hydrocortisone</i> ≥200mg/3hari. Durasi pengobatan pada penelitian ini selama 3-7 hari. |

DAFTAR PUSTAKA

1. Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia: Which strategy to choose. *Crit Care*. 2016;20(1):1–9.
2. O’Sullivan F, Al-Haddad M. Acute respiratory distress syndrome. *Anaesth Intensive Care Med*. 2013;14(10):472–4.
3. Beltramo F, Khemani RG. Definition and global epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2019;7(19):502–502.
4. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress

- syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;5(1).
5. Mandal AK, Dam P, Franco OL, Sellami H, Mandal S, Sezgin GC, et al. Response to "MacIntyre et al., 2020: A rapid systematic review of the efficacy of face masks and respirators against coronaviruses and other respiratory transmissible viruses for the community, healthcare workers and sick patients" [Comment]. *Int J Nurs Stud.* 2020 Sep;109:103714. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103714.
 6. Griffiths MJD, McAuley DF, Al. E. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1).
 7. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):699–711.
 8. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267–76.
 9. Seam N, Meduri GU, Wang H, Nysten ES, Sun J, Schultz MJ, et al. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2012;40(2):495–501.
 10. Tsai MJ, Yang KY, Chan MC, Kao KC, Wang HC, Perng WC, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0642-4>
 11. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):1–10.
 12. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2016;20(1):1–11.
 13. Chandra NGS, Vallabhajosyula S, Shastry BA, Vallabhajosyula S, Vallabhajosyula S, Saravu K. Use of corticosteroids in acute respiratory distress syndrome: Perspective from an Indian intensive care unit. *Med J Armed Forces India.* 2017;73(2):118–22.
 14. Rezk NA, Ibrahim AM. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013;62(1):167–72.
 15. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6417–28.
 16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1307–16.
 17. Baek MS, Lee Y, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Huh JW. Effect of corticosteroid therapy in the early phase of acute respiratory distress syndrome: a propensity-matched cohort study. *Korean J Intern Med.* 2021;36(1):145-53

