

# Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19

*Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19 Pneumonia*

Arie Zainul Fatoni<sup>1</sup>, Ramacandra Rakhmatullah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SMF/Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUD dr Saiful Anwar / Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

<sup>2</sup> Intensivis Instalasi Anestesi dan Terapi Intensif RSU Karsa Husada Batu /

Staf Pengajar Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Malang

## SUMMARY

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory disease characterized by pneumonia and respiratory failure. The causative agent for COVID-19 has been confirmed as the new coronavirus, which is now known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is one of the most common complications of COVID-19 with a high mortality rate. ARDS appears as an organ dysfunction in the hyperinflammatory phase of COVID-19. The pathophysiology and clinical manifestations of ARDS caused by COVID-19 are different from typical ARDS. Therefore, we suggest use of personalized ARDS management based on the type of ARDS that occurs in COVID-19 to get a good outcome.*

*Keywords:* Acute respiratory distress syndrome, COVID-19, pneumonia

## RANGKUMAN

### Korespondensi:

dr.Arie Zainul Fatoni,  
SpAn,KIC\*  
SMF/Departemen  
Anestesiologi dan  
Terapi Intensif RSUD dr  
Saiful Anwar / Fakultas  
Kedokteran Universitas  
Brawijaya Malang  
e-mail:  
ariezainulfatoni@ub.ac.id

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit pernapasan akut yang ditandai dengan pneumonia dan gagal paru-paru. Agen penyebab COVID-19 telah dikonfirmasi sebagai virus korona baru, yang sekarang dikenal sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. *Acute respiratory distress syndrome (ARDS)* adalah salah satu komplikasi COVID-19 yang paling sering dengan angka kematian yang cukup tinggi. ARDS muncul sebagai salah satu gambaran disfungsi organ pada fase hiperinflamasi COVID-19. Patofisiologi dan manifestasi klinis ARDS yang disebabkan COVID-19 memiliki perbedaan dengan ARDS pada umumnya. Oleh sebab itu, kami merekomendasikan manajemen ARDS pada COVID-19 disesuaikan dengan tipe ARDS yang terjadi sehingga dapat memperoleh luaran yang baik.*

*Kata kunci:* Acute respiratory distress syndrome, COVID-19, pneumonia

## PENDAHULUAN

Pada akhir tahun 2019 di Wuhan, Cina, muncul pneumonia virus yang belum diketahui penyebabnya. Awalnya jumlah pasien teridentifikasi belum terlalu banyak tetapi sebagian besar mengalami kerusakan paru yang berat. *World Health Organization (WHO)* memberi nama pneumonia ini dengan *corona-virus disease 2019 (COVID-19)*. Jumlah pasien COVID-19 meningkat

cepat ke seluruh dunia dengan sebagian jatuh pada kondisi kritis. Angka mortalitas dan morbiditas pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis masih cukup tinggi. Studi menjelaskan bahwa sebagian besar pasien terinfeksi COVID-19 kritis mengalami disfungsi organ, dimana 67% diantaranya dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, 29% dengan disfungsi hepar, 29% dengan *Acute Kidney*

*Injury* (AKI), 23% dengan *cardiac injury*, dan 2% dengan pneumothoraks.<sup>1,2,3</sup>

ARDS yang dipicu oleh pneumonia COVID-19 biasa disebut sebagai CARDs. Pasien pasien COVID-19 yang mengalami ARDS mempunyai tingkat kematian 50% - 94%. Luaran pasien ARDS yang disebabkan oleh COVID-19 lebih buruk daripada pasien ARDS yang disebabkan oleh penyakit lain.<sup>1,2,3,4</sup> Data sampai bulan November 2020 di *Intensive Care Unit* (ICU) COVID-19 RSUD dr Saiful Anwar Malang dan RSU Karsa Husada Batu mempunyai angka mortalitas antara 47% (190 pasien) sampai 81,7% (82 pasien). CARDs mempunyai manifestasi klinis dan radiologis yang beragam. Hal ini membuat beberapa perbedaan pada tatalaksana CARDs terutama terkait manajemen ventilasi mekanik.<sup>5</sup> Oleh sebab itu, kami akan membahas tentang ARDS pada pneumonia COVID-19 dari patofisiologi sampai manajemen terapinya.

## PEMBAHASAN

ARDS merupakan masalah yang sering ditangani di ICU. ARDS ini pertama kali digambarkan oleh Ashbaugh di tahun 1967 dan berlanjut sampai konsensus *American-European Consensus Conference* (AECC) tentang ARDS pada tahun 1994. Pada tahun 2012 *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) bersama *American Thoracic Society* (ATS) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) membuat klasifikasi terbaru tentang ARDS dengan kriteria Berlin. Pada awalnya, ARDS juga dikenal dengan nama *shock lung*, *Da Nan lung* (dari perang Vietnam), sindrom *stiff-lung*, *acute lung injury*, *non-cardiogenic pulmonary edema*, *adult respiratory distress syndrome*, atau *leaky capillary pulmonary edema*, dengan gambaran morfologi berupa kerusakan alveoli inflamatorik yang difus. ARDS didefinisikan oleh Kriteria Berlin dengan gagal napas hipoksemik akut dengan penyebab tertentu (seperti infeksi virus pernapasan) disertai munculnya infiltrat bilateral pada foto thoraks/CT scan dengan menyingkirkan etiologi kardiogenik atau hidrostatik. ARDS yang disebabkan oleh pneumonia COVID-19 biasa

disebut sebagai CARDs.<sup>5,6,7</sup> Salah satu keterbatasan Kriteria Berlin untuk ARDS adalah ketergantungan terhadap pemeriksaan analisa gas darah untuk menghitung rasio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Pada tahun 2016, Riviello dkk melakukan penelitian retrospektif di kota Kigali, Rwanda, Afrika Tengah dengan membuat definisi ARDS berdasarkan kriteria modifikasi Kigali yang tidak memakai analisa gas darah untuk penegakan diagnosa ARDS. Perbandingan kriteria tentang ARDS dapat dilihat pada tabel 1.<sup>8,9</sup>

### 1. Patogenesis

ARDS adalah suatu bentuk cedera jaringan paru sebagai respons inflamasi terhadap berbagai faktor penyebabnya, dan ditandai dengan adanya inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan penurunan aerasi jaringan paru.<sup>10</sup> Pada ARDS terjadi peningkatan permeabilitas kapiler karena ada kerusakan endotel vaskular atau epitel alveolar yang menyebabkan penumpukan cairan kaya protein dalam alveolus, sehingga terjadi kerusakan alveolar difus dan pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi misalnya Interleukin-1 (IL-1), IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Sitokin ini menarik neutrofil dan mengaktifkannya, sehingga terjadi pelepasan *reactive oxygen species* dan protease yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada jaringan paru. Berbagai patogenesis dapat berkontribusi terhadap perkembangan ARDS. Fase akumulasi cairan ini diikuti dengan fase proliferasi yang ditandai dengan meredanya edema pulmoner, proliferasi sel alveolar tipe II, fibroblas, dan myifibroblas, serta deposisi matriks. Selanjutnya ARDS dapat berlanjut ke fase fibroproliferatif atau terjadi resolusi dan paru menjadi normal kembali.<sup>11</sup>

Virus SARS-CoV-2 utamanya menyebar melalui droplet infeksius yang masuk ke tubuh melalui membran mukosa. Protein S dari virus corona menempel dan membajak reseptor human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) yang diekspresikan di paru, jantung, ginjal dan usus. Protein S kemudian mengalami perubahan struktural yang menyebabkan membran sel virus fusi dengan membran sel penjamu.<sup>12</sup>

**Tabel 1.** Definisi ARDS berdasarkan definisi Berlin, Kigali, dan *American-European Consensus Conference* (AECC)

	Definisi Berlin	Definisi AECC	Modifikasi Kigali
Onset	Onset 1 minggu dari pencetus klinis yang diketahui atau gejala pernapasan baru atau perburukan gejala	Onset akut	Onset 1 minggu semenjak pencetus klinis yang diketahui <i>atau</i> gejala pernapasan yang baru <i>atau</i> terjadi perburukan gejala
Oksigenasi	<u>Ringan</u> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200 \text{ mmHg} \leq 300 \text{ mmHg}$ <u>Sedang</u> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100 \text{ mmHg} \leq 200 \text{ mmHg}$ <u>Berat</u> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ , dikatakan <i>acute lung injury</i> jika $\leq 300 \text{ mmHg}$ .	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$
Kebutuhan PEEP	Ventilasi mekanik invasif membutuhkan PEEP minimal 5 cmH <sub>2</sub> O (noninvasif diperbolehkan pada ARDS ringan)	Tidak ada	Tidak ada (sama dengan definisi AECC)
Foto thoraks	Opasitas bilateral yang tidak dapat dijelaskan dengan kolaps lobus/paru, efusi, atau nodul pada radiografi dada atau <i>Computed Tomography</i>	Infiltrat bilateral terlihat di radiograf dada frontal	Opasitas bilateral yang tidak bisa dijelaskan dengan kolaps lobus/paru, efusi atau nodul pada <i>chest radiography</i> atau ultrasonografi
Asal edema	Gagal napas yang tidak bisa dijelaskan dengan kejadian gagal jantung atau kelebihan cairan. Membutuhkan penilaian obyektif misalnya ekokardiografi untuk mengeksklusi edema hidrostatik bila tidak ada faktor risiko	<i>Pulmonary artery wedge pressure</i> $< 18 \text{ mmHg}$ terukur atau tanpa tanda-tanda hipertensi atrium kiri	Gagal napas yang tidak dapat dijelaskan dengan gagal jantung atau kelebihan cairan. Membutuhkan penilaian obyektif, misalnya menggunakan ekokardiografi untuk mengeksklusi edema hidrostatik bila tidak ada faktor risiko)

PEEP: *positive end-expiratory pressure*; FiO<sub>2</sub>: fraksi oksigen inspirasi; CT: *computed tomography*; SpO<sub>2</sub>: saturasi oksigen arterial yang diukur dengan *pulse oximetry*; PaO<sub>2</sub>: tekanan oksigen arterial;

Proses endositik ini dipermudah oleh adanya beberapa enzim protease dari sel penjamu, antara lain *transmembrane protease serine protease 2* (TMPRSS2), *cathepsin L*, dan *furin*. TMPRSS2 banyak diekspresikan bersama ACE2 di sel epitel hidung, paru, dan cabang bronkus, yang menjelaskan tropisme jaringan SARS-CoV-2 ini.<sup>13</sup> Setelah menempel, virus bereplikasi di epitel mukosa saluran pernapasan bagian atas (rongga hidung dan faring), kemudian bereplikasi lebih lanjut di saluran pernapasan bawah dan mukosa gastrointestinal, sehingga menimbulkan viremia ringan. Sebagian reaksi infeksi pada tahap ini dapat dikendalikan dan pasien tetap asintomatik.<sup>8</sup> Namun pada beberapa kasus, replikasi cepat SARS-CoV-2 di paru-paru

dapat memicu respons imun yang kuat. Sindrom badai sitokin menyebabkan ARDS dan kegagalan pernapasan, sampai kematian.<sup>13</sup>

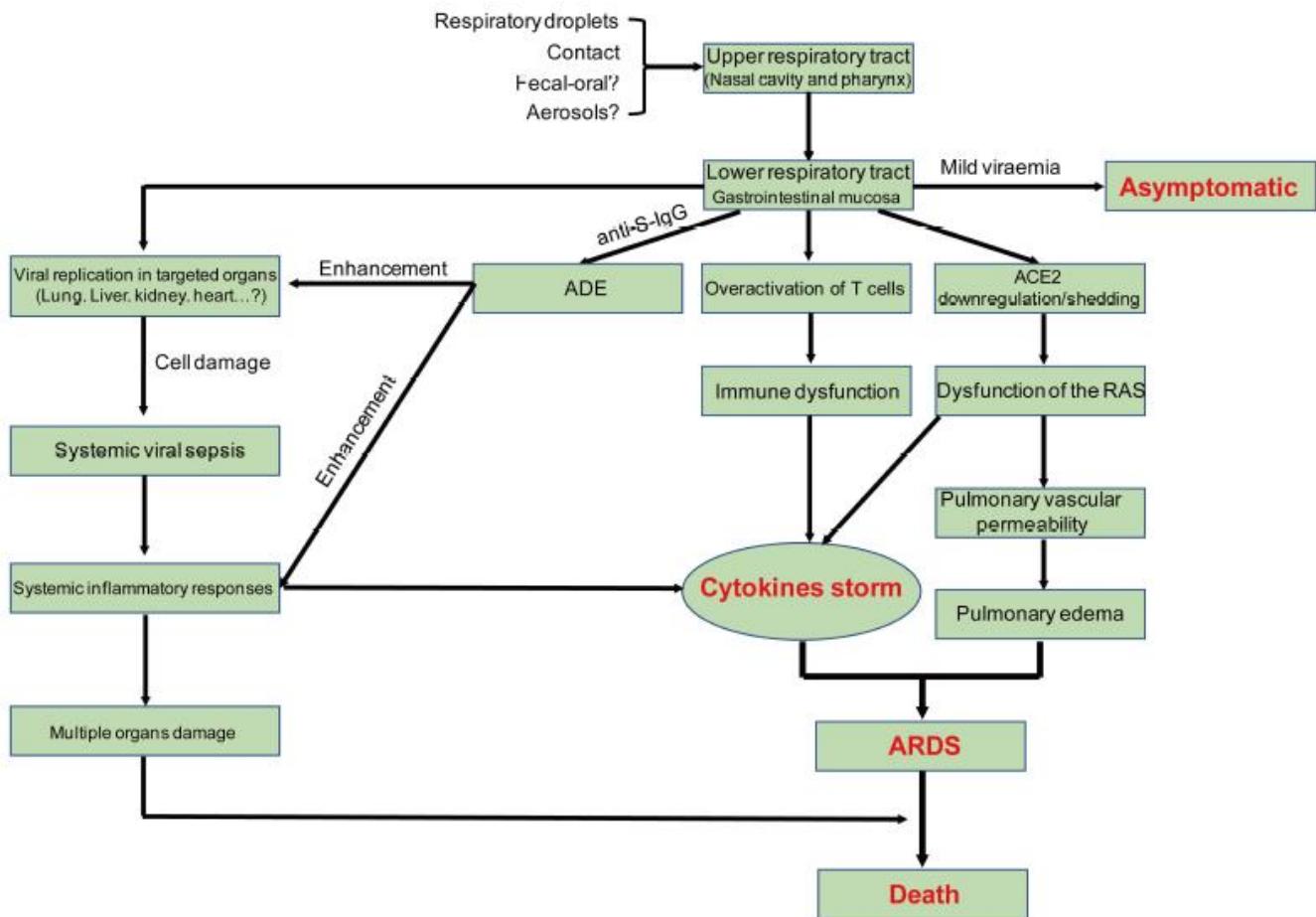
Salah satu ciri utama ARDS pada COVID-19 adalah adanya badai sitokin. Badai sitokin merupakan respons inflamasi sistemik yang tidak normal karena produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang berlebihan.<sup>14</sup> Pada kondisi normal, respons sistem imun bawaan menjadi pertahanan pertama melawan infeksi. Namun, respons imun yang tidak normal dan berlebihan dapat menyebabkan kerusakan imun pada tubuh manusia. Suatu eksperimen sel *in vitro* menunjukkan bahwa pada tahap awal infeksi SARS-CoV terjadi pelepasan sitokin dan kemokin yang tertunda oleh sel epitel

pernapasan, sel dendritik, dan makrofag. Kemudian, sel mengeluarkan *antiviral factors interferons* (IFNs) dan sitokin pro-inflamasi (*interleukin (IL)-1 β*, IL-6, dan *tumor necrosis factor (TNF)*) dan kemokin (*C-C motif chemokine ligand (CCL)* -2, CCL-3, dan CCL-5) dalam jumlah besar. Produksi IFN-I atau IFN-  $\alpha/\beta$  adalah kunci respons kekebalan alami melawan infeksi virus, dan IFN-I adalah molekul kunci yang memainkan peran antivirus pada tahap awal infeksi virus. Tertundanya pelepasan IFN pada tahap awal infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV menghalangi respons antivirus tubuh. Kemudian, sitokin dan kemokin yang meningkat pesat menarik banyak sel inflamasi, seperti neutrofil dan monosit, yang mengakibatkan infiltrasi berlebihan sel inflamasi ke jaringan paru-paru sehingga terjadi cedera paru. Selain itu, IFN-  $\alpha\beta$  dan IFN-  $\gamma$  juga menginduksi infiltrasi sel inflamasi melalui mekanisme yang melibatkan *Fas-Fas ligand* (Fas L) atau *TRAIL-death receptor 5* (DR5) dan menyebabkan apoptosis sel epitel jalan napas dan alveolar. Apoptosis sel endotel dan sel epitel merusak mikrovaskuler paru dan barier sel epitel alveolaris sehingga terjadi kebocoran vaskular dan edema alveolaris, yang akhirnya menyebabkan hipoksia dalam tubuh. Oleh karena itu, mediator inflamasi memainkan peran kunci dalam patogenesis ARDS.<sup>15</sup>

SARS-CoV-2 mengaktifkan sistem imun melalui ikatan dengan sel epitel alveolar dan memicu pelepasan berbagai sitokin, utamanya IL-6. IL-6 merupakan sitokin yang memiliki peran penting dalam diferensiasi sel B dan produksi antibodi. Sitokin IL-6 menginduksi aktivasi sel T sitotoksik, stimulasi perkembangan dan fungsi sel T-helper 17 (Th-17), respons *self-reactive* pro-inflamasi sel T CD4, dan menginhibisi regulasi sel T regulator.<sup>16</sup> IL-6 diproduksi dan bekerja pada berbagai sel imun dan non imun di berbagai sistem organ. IL-6 dapat memberi sinyal melalui jalur cis dan trans. Aktivasi jalur persinyalan cis memberi efek pleiotropik pada sistem imun, dan berkontribusi pada terjadinya badi sitokin. Sementara pada kadar tinggi seperti pada badi sitokin, IL-6 mengaktifasi jalur

persinyalan trans dimana IL-6 berikatan dengan IL-6R terlarut, membentuk kompleks dengan protein lainnya dan berikatan pada sel-sel yang tidak mengekspresikan IL-6R di membran selnya, seperti pada endotel. Hal ini menyebabkan terjadinya hiperinflamasi sistemik di mana terdapat pelepasan protein kemoatraktan monosit 1 (MCP-1), IL-8, IL-6, dan *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, serta penurunan ekspresi *E-cadherin* pada sel endotel.<sup>17</sup> Proses ini menyebabkan permeabilitas alveoli-kapiler terhadap cairan, protein, dan sel darah meningkat, terjadi kebocoran plasma, hipotensi, disfungsi pulmoner dan gagal napas.<sup>17,16</sup>

Salah satu ciri menonjol dari patofisiologi ARDS adalah adanya membran hyalin, yaitu eksudat kaya fibrin, yang terbentuk karena aktivasi koagulasi dan hambatan fibrinolisis. Pada pasien COVID-19 sering kali didapatkan peningkatan kadar D-dimer, yaitu fragmen protein hasil degradasi fibrin yang menandakan adanya gangguan trombosis. Pada pasien COVID-19 juga sering mengalami vascular endothelialitis, thrombosis, dan angiogenesis pada parunya, yang berkaitan dengan ARDS.<sup>10</sup> Selain itu, kerusakan paru juga diperkirakan diperparah oleh hilangnya fungsi ACE-2 pulmoner karena infeksi virus menginduksi ACE2 *downregulation* dan *shedding* yang menyebabkan disfungsi *renin-angiotensin system (RAS)*, dan semakin meningkatkan inflamasi serta permeabilitas vaskular. Beratnya gejala pada infeksi SARS-CoV-2 juga mungkin berkaitan dengan fenomena *antibody-dependent enhancement (ADE)*, di mana antibodi yang dihasilkan tubuh pada awal infeksi untuk menetralisir virus berikatan dengan virus dan membentuk kompleks virus-antibodi yang infeksius, kemudian berinteraksi dengan *Fc receptors (FcR)*, FcγR, atau reseptor lain, sehingga semakin banyak virus masuk dalam sel dan justru meningkatkan infeksi sel target. Pada pasien-pasien yang parah juga didapatkan limfopenia perifer dan hiperaktivitas sel T CD4 dan CD8 yang sering dijadikan prediktor keparahan dan mortalitas (Gambar 1).<sup>18</sup>



(Jin dkk., 2020)

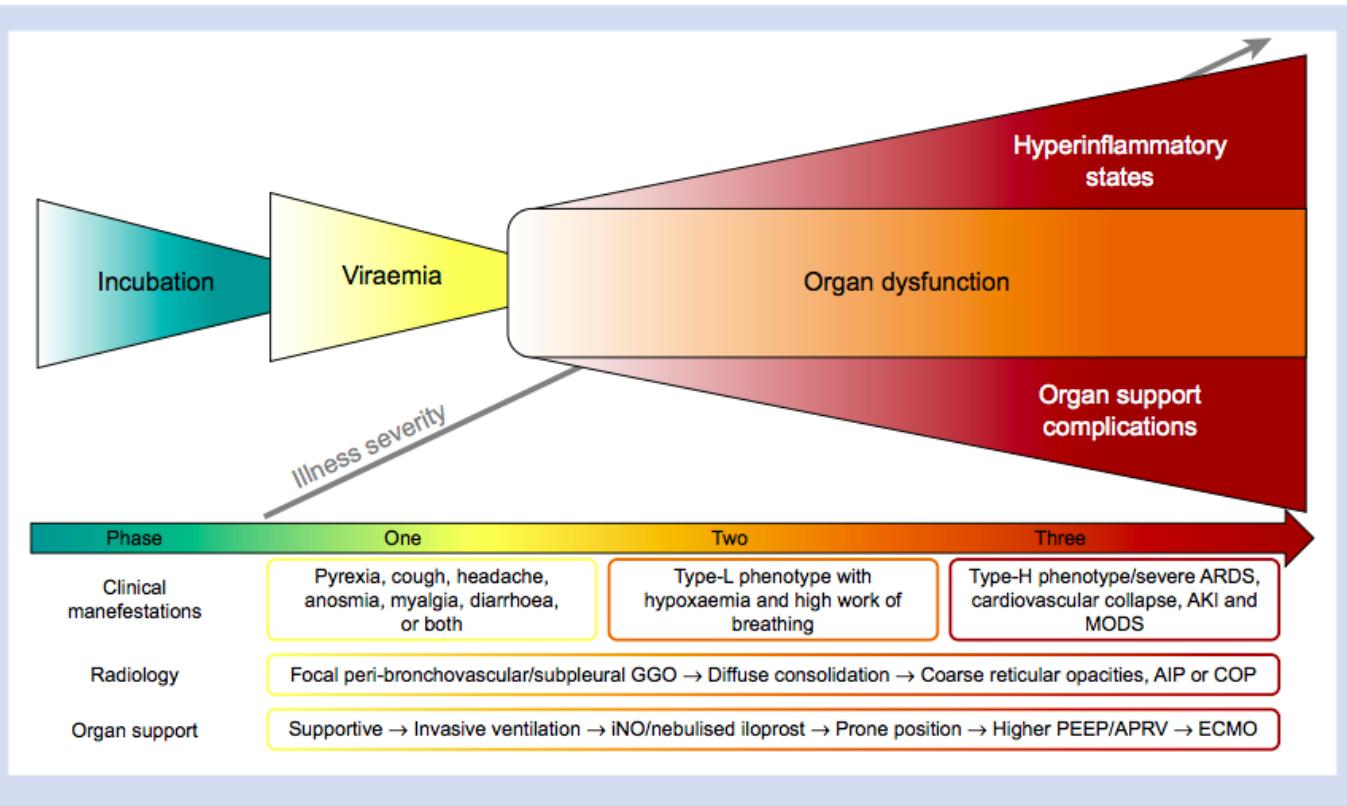
**Gambar 1.** Skema patogenesis infeksi SARS-CoV-2

## 2. Manifestasi Klinis

Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah masa inkubasi selama 1 hingga 14 hari dengan rerata 5,2 hari.<sup>19</sup> Konsentrasi virus SARS-CoV-2 dari saluran napas atas akan memuncak sejak minggu pertama muncul gejala, sehingga risiko *viral shedding* dan transmisi virus sudah tinggi sejak awal perjalanan penyakit, walaupun pasien hanya mengalami gejala ringan atau bahkan asimptomatis. Hal ini berkontribusi pada tingginya tingkat penularan SARS-CoV-2.<sup>20,13</sup> Gejala yang paling sering timbul di awal di antaranya batuk kering, demam, serta mengalami kelelahan. Selain itu, rinorea, bersin, sakit tenggorokan, produksi dahak, hemoptisis, sesak, sakit kepala, nyeri dada, menggigil, anoreksia, mual, muntah, diare, gangguan penghidupan dan penggecapan, serta limfopenia juga dapat muncul sebagai gejala lain yang mungkin muncul.<sup>20,13</sup> Hasil CT scan dada menunjukkan gambaran opasitas *ground-glass* bilateral menandakan adanya pneumonia. Selain itu

jugadapat menunjukkan gambaran yang abnormal misalnya anemia, gangguan sistem pernapasan akut, gangguan jantung akut, serta insiden kekeruhan *ground-glass* yang menyebabkan kematian.<sup>20</sup>

Manifestasi klinis COVID-19 dapat bervariasi sesuai dengan usia. Secara umum, pasien pria berusia lebih tua (> 60 tahun) dengan penyerta penyerta lebih mungkin untuk berkembang menjadi penyakit pernapasan yang parah yang membutuhkan rawat inap atau bahkan meninggal, sedangkan kebanyakan orang muda dan anak-anak hanya memiliki penyakit ringan (non-pneumonia atau pneumonia ringan) atau sedang asimptomatis.<sup>13</sup> Sherren dkk.<sup>21</sup> menggambarkan perjalanan penyakit COVID-19 dalam 3 fase yaitu: (1) tahap satu (0 - 7 hari setelah gejala berkembang): Terjadi replikasi virus yang cepat dan fase respons imun bawaan menghasilkan gejala klinis, limfopenia, dan peningkatan biomarker inflamasi serta sitokin. Pada fase awal ini, pada gambaran CT scan akan muncul



**Fig 1.** Three phases of coronavirus disease 2019 (COVID-19). AIP, acute interstitial pneumonitis; AKI, acute kidney injury; APRV, airway pressure release ventilation; ARDS, acute respiratory distress syndrome; COP, cryptogenic organising pneumonia; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; GGO, ground glass opacities; iNo, inhaled nitric oxide; MODS, multiorgan dysfunction syndrome.

(Sherren dkk., 2020)

### Gambar 2. Tiga tahapan COVID-19

*focal peribronchovascular* dan *subpleural ground glass opacities* yang mendahului gejala pernapasan (2) tahap kedua (5-14 hari setelah gejala berkembang): Akan muncul disfungsi organ yang diakibatkan oleh sitopati virus yang sedang berlangsung dan respons imun adaptif. Pada fase ini dapat muncul dua kelompok yang berbeda yaitu kelompok yang berkembang menjadi gagal napas akut sehingga memerlukan bantuan ventilasi invasif dini dan kelompok yang memiliki gejala disfungsi organ lain yang lebih menonjol (3) tahap ketiga (> 10 hari setelah gejala berkembang): Terjadi perburukan/kerusakan organ tahap akhir meskipun dukungan organ invasif sudah dilakukan (Gambar 2). Hal ini dimediasi oleh: (a) Hiperinflamasi: terjadi respons imun yang tidak teratur berupa keadaan hiperinflamasi sistemik persisten, hiperinflamasi paru yang lebih terbatas atau jarang idiosinkratik sindrom hiperinflamasi seperti secondary *haemophagocytic lymphohistiocytosis* (SHLH) atau *cytokine release syndrome* (CRS). (b) Komplikasi pada organ: kondisi paru paru yang berat karena

proses peradangan yang berlangsung pada COVID-19 tampaknya terjadi karena berbagai komplikasi dari proses penyakit kritis dan disfungsi organ; misalnya akumulasi *extravascular lung water* (EVLW), *patient self-inflicted lung injury* (PILI), *ventilator-induced lung injury* (VILI), *multiorgan dysfunction syndrome* (MODS), dan infeksi nosokomial.

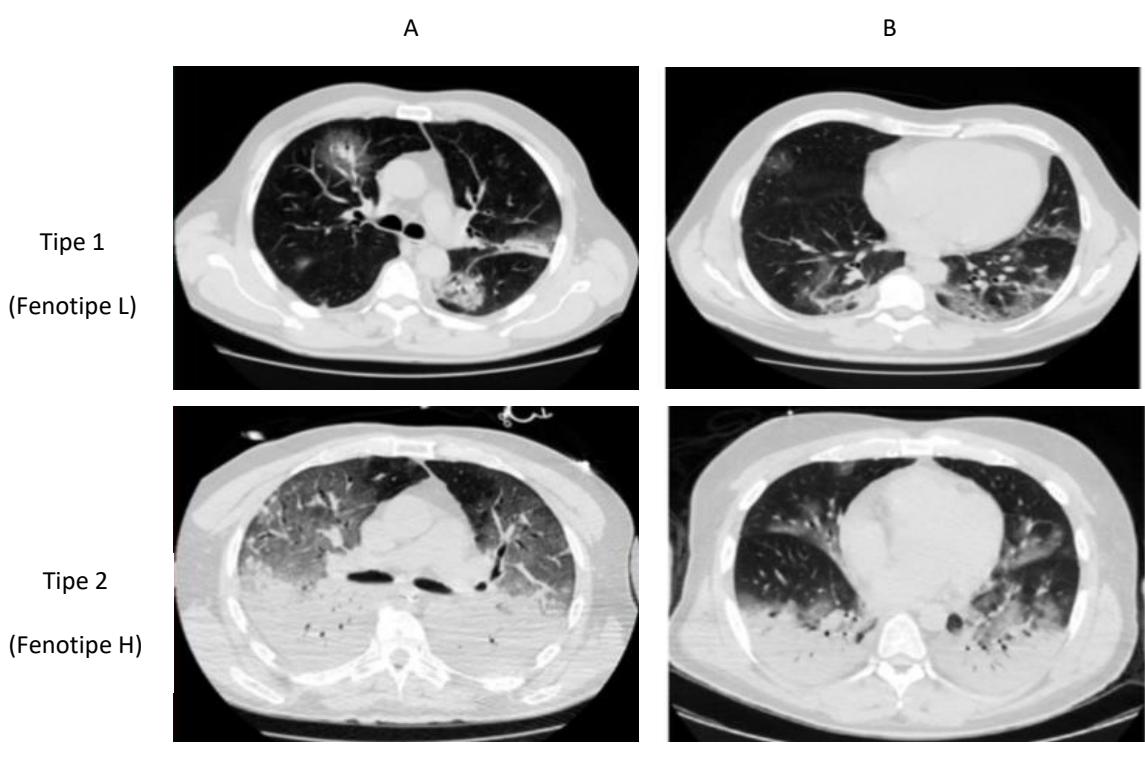
### 3. Gambaran thoraks dan Oksigenasi

Pada pasien COVID-19 dengan ARDS (CARDS), akan mengalami sesak, dengan peningkatan frekuensi napas sampai  $\geq 30$  kali/menit, hipoksemia  $\text{SpO}_2 \leq 92\%$  dan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg, bahkan dengan pemberian oksigen. Pasien juga dapat mengalami penurunan komplians paru dan hipertensi pulmoner. Pada pencitraan dengan CT scan akan nampak opasitas difus pada paru. Namun yang khas pada COVID-19, opasitas terdistribusi di perifer, dengan gambaran ground glass opacity dan terdapat penebalan atau pembesaran vaskular.<sup>21,11</sup> Pada pemeriksaan laboratorium juga mungkin didapatkan peningkatan

D-dimer, IL-6 dan marker inflamasi lain yang cukup signifikan.<sup>10,16</sup> Pada beberapa kasus CARDs dapat memenuhi kriteria definisi Berlin 2012, tetapi pada sebagian lain memiliki perbedaan dengan kriteria tersebut. Pada umumnya, ARDS mempunyai gejala hipoksemia yang memiliki kesesuaian dengan *Dynamic Lung Compliance*. Nilai median *Dynamic Lung Compliance* normal pasien dengan ventilasi mekanik adalah 50 ml/cmH<sub>2</sub>O. Semakin rendah *Dynamic Lung Compliance* maka akan semakin berat derajat hipoksemia yang dialami oleh pasien karena semakin sedikit area yang terjadi proses oksigenasi. Tetapi, tidak sepenuhnya demikian pada CARDs. Menurut Desai dan Moustarah<sup>22</sup> serta Gattinoni dkk<sup>5</sup> CARDs dibagi menjadi dua tipe yaitu Tipe 1 disebut sebagai tipe non-ARDS, sedangkan tipe 2 disebut sebagai tipe ARDS. Pada publikasi yang lain, Gattinoni dkk<sup>23</sup> mendefinisikan tipe 1 adalah fenotipe L, dan tipe 2 adalah fenotipe H. Pada gambaran foto thoraks akan sulit membedakan kedua tipe tersebut dengan jelas. Perbedaannya akan lebih mudah diketahui dengan melakukan

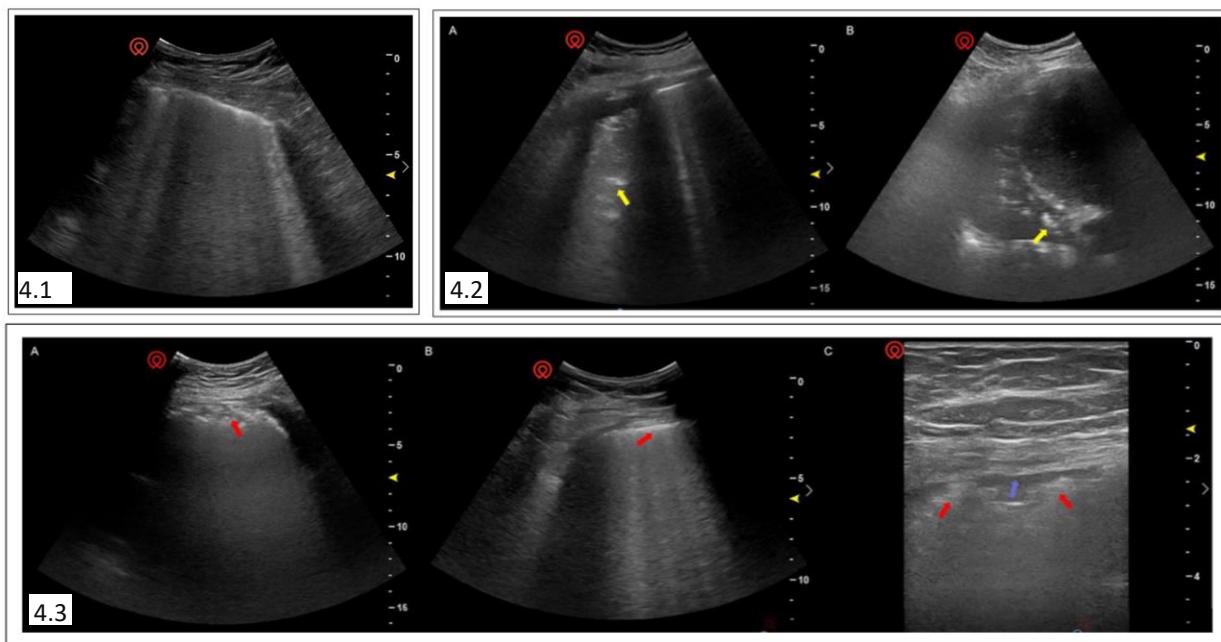
pemeriksaan CT scan thoraks (Gambar 3).

Pada CARDs tipe 1 (fenotipe L) mempunyai karakteristik *compliance* paru yang normal. Derajat hipoksemia sedang sampai berat masih terjadi meskipun *compliance* sistem respirasi lebih dari 50 ml/cmH<sub>2</sub>O. Pada tipe ini volume gas paru masih tinggi dan respons terhadap rekrutmen paru minimal. Paru-paru mempunyai berat yang tetap rendah, hanya meningkat sedikit, karena pada CT scan thoraks berupa densitas *ground glass* di subpleural dan di sepanjang fisura paru. Kondisi hipoksemia diduga karena hilangnya refleks *hypoxic pulmonary vasoconstriction* (HPV) dan gangguan regulasi aliran darah di sistem pulmonal sehingga terjadi ventilasi/ perfusi ( $V_A/Q$ ) *mismatch* serta kemungkinan adanya mikrotrombus kapiler paru. Strategi PEEP tinggi dan posisi *prone* mungkin tidak banyak memperbaiki oksigenasi, tetapi strategi ini dapat meredistribusi perfusi pulmonal, sehingga dapat memperbaiki hubungan  $V_A/Q$  walaupun kurang signifikan. Tipe 2 (fenotipe H) memiliki karakteristik seperti ARDS tipikal yang lain. Elastansi



(Gattinoni dkk 2020; Gattinoni dkk, 2020)

**Gambar 3.** Tipe 1 (A) P/F ratio 95, (B) berat paru 1192 g, volume udara 2774 ml, persentase jaringan yang tidak teraerasi/*non-aerated* 8,4%, P/F ratio 68, dan *lung compliance* 80 ml/cmH<sub>2</sub>O; Tipe 2 (A) P/F ratio 84; Tipe 2 (B), berat paru 1441 g, volume udara 1640 ml, persentase jaringan yang tidak teraerasi/*non-aerated* 39%, *venous admixture* 49%, P/F ratio 61, dan *lung compliance* 43 ml/cmH<sub>2</sub>O



(Li dkk., 2020)

**Gambar 4.** (4.1) B-lines difuse dan multiple pada area dada depan;  
 (4.2) Gambaran konsolidasi dan *shred sign* (panah kuning) pada PLAPS point,  
 (4.3) Gambaran pleura yang menebal ireguler (panah merah) dan efusi pleura minimal (panah biru)

paru yang tinggi dan komplians paru yang rendah karena terjadi edema pada paru-paru. Pada analisis kuantitatif gambaran *CT scan* thoraks menunjukkan berat paru-paru yang bertambah lebih dari 1,5 kg. Pada tipe ini, area paru-paru yang *non aerated* cukup banyak, seperti ARDS pada umumnya sehingga peluang perekranan paru-paru cukup tinggi.<sup>6,5,24</sup> Pada jurnal yang terbaru, Robba dkk.<sup>25</sup> mengklasifikasikan CARDS menjadi tiga jenis berdasarkan gambaran pada *CT scan* thorax yaitu: 1) multipel, fokal, kemungkinan kekeruhan *ground-glass*; 2) atelektasis yang tidak homogen, dan 3) *a patchy*, pola menyerupai ARDS.

Pada era COVID-19 ini, pemeriksaan *CT scan* yang dilakukan di luar ICU menjadi sangat sulit dilakukan karena risiko transmisi aerosol sehingga metode evaluasi parenkim paru dengan ultrasonografi (USG) menjadi pilihan yang tepat. Pemeriksaan USG paru-paru dengan prinsip *Point of Care Lung Ultrasound* (LUS) sesuai dengan protokol *Bedside Lung Ultrasound in Emergency* (BLUE) dapat digunakan untuk menilai karakteristik CARDS dengan nyaman, tidak invasif, *real time*, dan bisa menilai fungsi paru-paru serta menilai organ tubuh yang lain. Penelitian pada 42 pasien di Union Hospital yang dilakukan pada pasien CARDS didapatkan gambaran berupa *Alveolar Interstitial*

*Syndrome* (AIS) pada area anterior (85,7%-100%) dengan adanya B-lines yang *difuse* dan *multiple* serta konsolidasi paru (71,4%-95,2%) dengan *shred sign* (80,9%-95,2%) pada *Posterolateral Alveolar or Pleural Syndrome* (PLAPS) point yang bersamaan dengan adanya gambaran penebalan pleura di regio anterior dan posterior (76,2%-95,2%) (Gambar 4).<sup>3</sup>

#### 4. Manajemen

Prinsip manajemen ARDS membutuhkan pendekatan yang intensif dan sistematik untuk mendiagnosa dan menterapi penyebab injuri paru-paru, mencegah *secondary injuries* pada organ paru-paru dan organ lain, menghindari komplikasi dan memberikan perawatan supportif yang lain. Prinsip penanganan ini juga bisa diterapkan pada CARDS, yaitu dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Diagnosa dan manajemen awal : Untuk mencegah progresifitas dan keparahan CARDS, terapi penyebab utama merupakan prioritas. Sesuai dengan patofisiologi CARDS yang terjadi hiperinflamasi dan hiperkoagulasi maka pemberian antiinflamasi dan antikoagulan menjadi sangat penting selain antivirus. Antivirus remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5

atau hari ke 2-10) atau favipiravir (avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5). Antikoagulan dosis terapi dapat diberikan *low molecular weight heparin* (LMWH) 2 x 1 mg/kg/bb subkutan atau *unfractuonated heparin* (UFH) sesuai protocol emboli paru. Antiinflamasi dapat diberikan steroid dosis rendah deksametason 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison dan metilprednisolon.

2. Manajemen hemodinamik: manajemen cairan konservatif direkomendasikan untuk pasien pasien CARDs tetapi pemberian cairan yang restriksi ini harus diimbangi dengan target euvolumia dengan tetap mengevaluasi *fluid responsiveness* (menggunakan parameter dinamis, suhu kulit, *capillary refilling time*, dan serum laktat). Perhatikan tanda-tanda ketidakcukupan *perfusion* organ sebagai tanda hipovolemia (biasanya ditandai dengan gagal ginjal akut prerenal). *Surviving sepsis campaign* (SSC) merekomendasikan jenis cairan kristaloid untuk resusitasi awal pasien COVID-19
3. Pencegahan dan manajemen infeksi: pemberian antiorganisme (antibiotik dan antijamur) yang dini dan sesuai dengan peta kuman rumah sakit sangat dianjurkan pada pasien sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri/jamur, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah, sputum dan sumber infeksi yang lain harus segera dilakukan dengan penuh kehati hatian.
4. Direkomendasikan pemberian nutrisi dini (24 – 48 jam). Pemberian nutrisi rute oral dan enteral lebih direkomendasikan dibandingkan akses *nasogastric* atau *jejunal*. Pemberian nutrisi dapat dimulai dengan *trophic enteral nutrition* (10 Kkal/kgbb per 24 jam) dan dinaikkan bertahap sampai 25- 30

Kkal/kgBB pada hari ke 5 -7. Protein diberikan 1,3 g/kgBB/24 jam. Untuk menentukan kebutuhan energi sebaiknya menggunakan indirek kalorimetri jika memungkinkan. Pada pasien obesitas dapat menggunakan 11–14 kkal/kgBB actual/24 jam (*body mass index* (BMI)= 30–50)) dan 22–25 kkal/kg BB ideal/24 jam pada pasien dengan BMI >50. Pemberian protein 2.0 g/kg BB ideal/24 jam pada BMI 30–40 sampai 2.5 g/kg BB ideal/24 jam pada BMI ≥40. Kombinasi nutrisi enteral dan supplemental parenteral dapat dipertimbangkan jika rute enteral/oral sulit untuk mencapai target yang diinginkan.

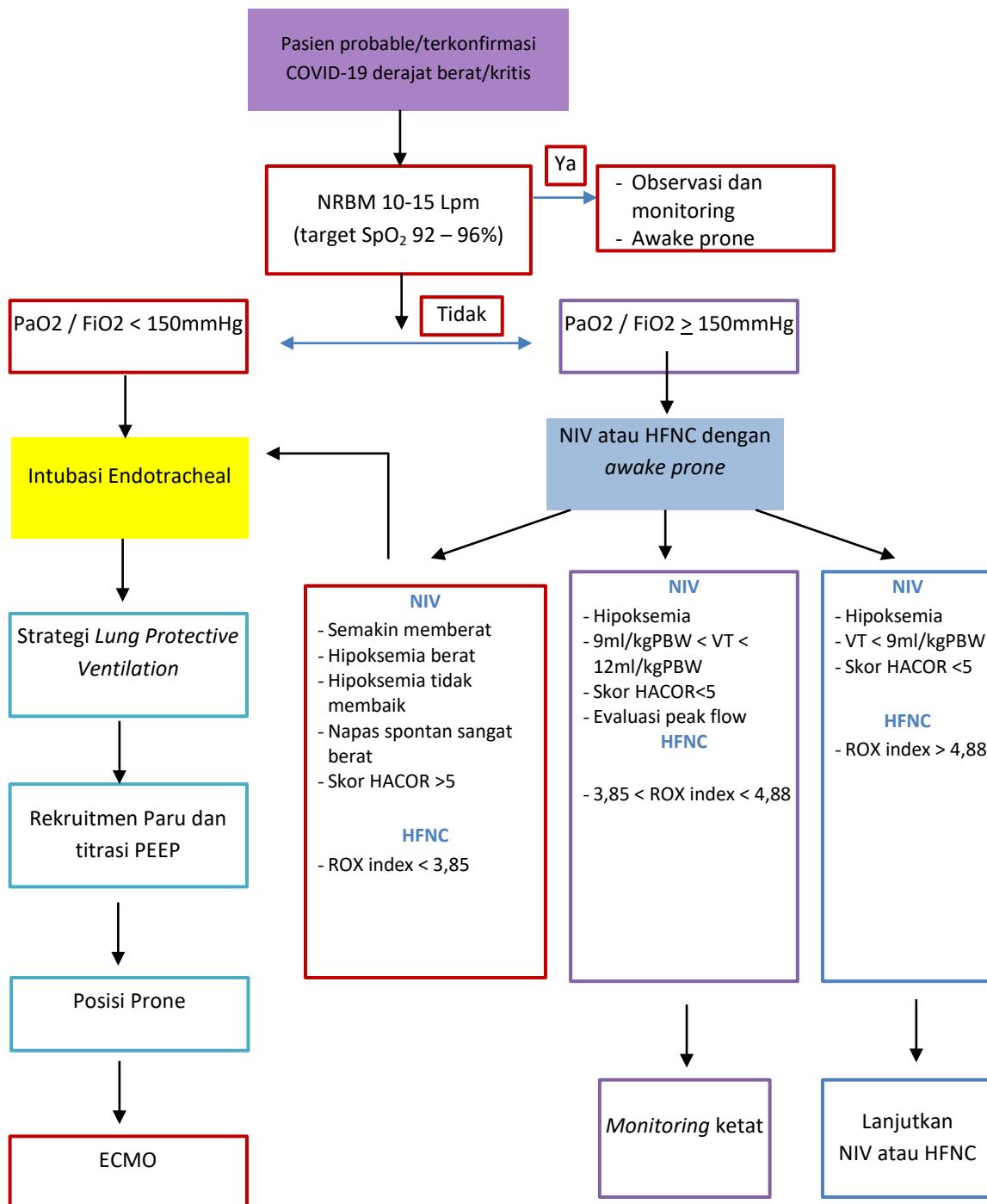
5. Terapi supportif lain seperti : (a) Vitamin : vitamin C dosis 200-400 mg tiap 8 jam, vitamin B1/thiamin 100 – 200 mg /24 jam/intravena, vitamin D 400 IU-1000 IU/hari (b) pertimbangkan terapi tambahan yang lain jika terapi standar yang sudah diberikan memberikan respons yang kurang baik seperti pemberian anti-IL 6 (tocilizumab), Anti IL-1 (Anakinra), metilprednisolon dosis tinggi, plasma konvalesen, *intravenous Immunoglobulin* (IVIG) atau *Mesenchymal Stem Cell* (MSCs) / Sel Punca, terapi plasma exchange (TPE) dan lain-lain, (c) Pengobatan penyakit penyerta, support dsifungsi organ lain dan manajemen terhadap komplikasi yang ada. Apabila pasien mengalami syok sepsis, lakukan resusitasi cairan dan vasoaktif dengan target *mean arterial pressure* (MAP) 60 – 65 mmHg.<sup>21,26,27,28,29,30,31</sup>

#### 6. Tatalaksana oksigenasi

Terapi utama dari CARDs sampai saat ini yaitu untuk menanggulangi hipoksemia akut. Selanjutnya dilakukan identifikasi serta terapi terhadap penyebab ARDS. Sehingga, terapi oksigen dan dukungan napas merupakan kunci dari tatalaksana CARDs. Manajemen ini berhubungan erat dengan manajemen jalan napas, pernapasan, dan sirkulasi. Manajemen jalan napas bisa dilaksanakan baik invasif ataupun non-

invasif. Non-invasive dapat menggunakan terapi oksigen konvensional (*non rebreathing mask/ NRBM*), *high flow nasal cannula* (HFNC) dan *non-invasive positive-pressure ventilation* (NIPPV). NIPPV biasanya menngunakan ventilator dengan mode *continuous positive airway pressure* (CPAP)

dan *bilevel positive airway pressure* (BiPAP). Untuk yang invasif, dilakukan intubasi endotrakeal dengan bantuan ventilasi mekanik.<sup>32,33</sup> Berikut ini, salah satu protokol terapi oksigenasi yang kami rangkumkan dari beberapa sumber (Gambar 5).



**Gambar 5.** Protokol terapi respirasi untuk CARDS

NIV: *Non Invasive Ventilation*, ROX: index didapat dari persamaan  $(\text{SpO}_2/\text{FiO}_2)/\text{Frekuensi Napas}$ , PBW: *Predicted Body Weight*, ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*, HFNC: *High Flow Nasal Canule*

Prinsip *lung protective strategy* mencakup beberapa langkah yaitu :

1. Langkah pertama

- (a) Menghitung PBW
- (b) Perempuan=45,5+(0,91 (tinggi badan (cm) – 152,4))  
Laki-laki=50+(0,91 (tinggi badan (cm) – 152,4))
- (c) Atur volume tidal 8 ml/kgBB PBW dengan mode target volume atau *pressure*
- (d) Berikan *positive end expiratory pressure* (PEEP) minimal 5 - 8 cmH<sub>2</sub>O
- (e) Memilih FiO<sub>2</sub> terendah untuk mencapai SpO<sub>2</sub> 88 – 96% dan PaO<sub>2</sub> 55-80
- (f) Evaluasi *driving pressure*. Jika *driving pressure* < 15 cmH<sub>2</sub>O pertahankan volume tidal 8 ml/kgBB
- (g) Jika *driving pressure* >15 cmH<sub>2</sub>O, turunkan volume tidal 1 ml/kgBB tiap dua jam hingga 6 ml/kgBB

2. Langkah kedua

- (a) Lakukan pengukuran *peak plateau* (Pplat) ketika tidal volume 6 ml/kgBB
- (b) Pplat< 25 cm H<sub>2</sub>O dan VT< 6 ml/kg, volume tidal dinaikkan 1 ml/kg secara bertahap sampai Pplat>25 cmH<sub>2</sub>O atau VT =6 ml/kg
- (c) Pplat<30 serta terdapat asinkroni: volume tidal boleh dinaikkan 1ml/kg secara bertahap sampai 7 atau 8 ml/kg selama Pplat tetap < 30 cm H<sub>2</sub>O
- (d) Jika Pplat>30 cm H<sub>2</sub>O: volume tidal diturunkan 1ml/kg secara bertahap, minimal = 4 ml/kg

3. Langkah ketiga

- (a) Evaluasi analisa gas darah (untuk asidosis respiratorik)
- (b) Jika pH 7,15 hingga 7,30, naikkan laju napas ventilator 35 kali per menit atau sampai pH> 7,30
- (c) Jika pH< 7,15 naikkan laju napas ventilator menjadi 35 kali per menit. Jika pH < 7,15 naikkan tidal volume 1 ml/kgBB secara bertahap hingga pH > 7,15
- (d) Jika pH < 7,15, pertimbangkan pemberian NaHCO<sub>3</sub>
- (e) Ketika terjadi hipoksemia refrakter, rekrutmen paru dapat dipertimbangkan, pasien diposisikan tengkurap selama 12-16 jam/hari, strategi *inverse ratio*, pemberian inhalasi vasodilator paru, pemberian *recombinant tissue plasminogen activator* (r-TPA) untuk memperbaiki *microvascular* paru (dosis 25 mg dalam 2 jam dilanjutkan infus 25 mg dalam 22 jam yang diikuti heparin dosis terapi) dan terapi *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO).<sup>7,21,29,31,34</sup>

Pemberian terapi ventilasi mekanik sebaiknya disesuaikan dengan kondisi pasien. Marini dan Gattinoni<sup>35</sup> mempublikasikan strategi ventilasi mekanik pada CARDS melalui *JAMA Insight* seperti tampak pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Strategi ventilasi mekanik pada CARDs (Marini dan Gattinoni, 2020)

Kondisi	Target	Pilihan Dukungan Ventilasi	Keterangan
Sebelum intubasi	Pertukaran gas adekuat	Suplemen Oksigen, CPAP, NIV, HFNC, posisi prone saat sadar penuh, mengurangi frekuensi napas	<i>Respiratory efforts</i> yang terlalu kuat memberikan stress/tekanan lebih pada paru dan pembuluh darah, bisa menyebabkan <i>injury</i>
	Menghindari P-SILI		Meminimalkan stress transpulmonal dan stress vaskuler
Selama Ventilasi Mekanik	Menghindari <i>injury</i> paru dan terjadinya VILI	Minimalkan PEEP, frekuensi dan volume tidal. Lakukan penyesuaian untuk mencapai pertukaran gas yang adekuat. Jaga keseimbangan cairan. Turunkan kebutuhan Oksigen. Pertimbangkan ECMO	Meminimalkan stress transpulmonal dan stress vaskuler
	Meminimalkan stress paru Oksigenasi Optimal Menghindari VILI	Tipe L (komplians > 30 – 40 cm H <sub>2</sub> O) Gunakan PEEP rendah (<10 cmH <sub>2</sub> O), volume tidal bisa liberal, sesuai dengan kebutuhan (7-9 mL/kg). Turunkan kebutuhan Oksigen. Pertimbangkan posisi prone	Tidal volume rendah tidak dibutuhkan. PEEP tinggi tidak efektif, bisa menimbulkan <i>dead space</i> dan dapat memutarbalikkan <i>blood flow</i>
Setelah Intubasi	Mengurangi dan mendistribusikan stress/tekanan terhadap paru dan vaskuler secara merata, optimalisasi oksigenasi, hindari VILI	Tipe H (komplians < 30 – 40 cm H <sub>2</sub> O) Gunakan PEEP lebih tinggi (<15 cmH <sub>2</sub> O), volume tidal rendah (5-7 mL/kg). Turunkan kebutuhan Oksigen. Terapkan posisi prone	Karakteristik lebih mirip dan lebih berespons seperti ARDS pada umumnya
Fase weaning	Hindari perburukan kembali kondisi paru dengan memicu terjadinya VILI dan memperberat edema	Hati-hati saat proses transisi, hindari perubahan secara mendadak, SBT hanya di akhir proses penyapihan	Usaha napas spontan yang berat/terlalu kuat meningkatkan kebutuhan oksigen, meningkatkan terjadinya edema dan memicu P-SILI

Keterangan: SBT, Spontaneus Breathing Trial; P-SILI: Patient Self-Inflicted Lung Injury

## KESIMPULAN

ARDS merupakan komplikasi yang paling sering muncul pada fase kritis COVID-19 dengan tingkat kematian yang masih cukup tinggi. CARDs memiliki karakteristik yang berbeda dengan ARDS pada umumnya, sehingga perlu pengenalan dini tentang jenis-jenis CARDs. Manajemen CARDs

disediakan dengan manifesasi klinis/fenotip yang muncul sehingga kita dapat memberikan terapi dini yang tepat dan tidak memberikan cedera sekunder yang semakin memperparah kondisi cedera paru paru dan organ lain.

## DAFTAR PUSTAKA

1. McElroy MC, River C, International L. Coronavirus ARDS ( CARDs ) – Healing a Broken Lung. 2020;(May).
2. Shang Y, Pan C, Yang X, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):1-24. doi:10.1186/s13613-020-00689-1
3. Li R, Liu H, Qi H, et al. Lung ultrasound assessment of acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019: An observational study. *Hong Kong J Emerg Med*. 2020. doi:10.1177/1024907920969326
4. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020;213(2):54-56.e1. doi:10.5694/mja2.50674

5. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24(1):1-3. doi:10.1186/s13054-020-02880-z
6. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263. doi:10.1164/rccm.201703-0548ST
7. Marino PI. Acute Respiratory Distress Syndrome. In: *Marino's, The ICU Book*, 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
8. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
9. Riviejo ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of ARDS using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;193(1):52-59.
10. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1201-1208. doi:10.1016/S2213-2600(20)30370-2
11. Pierrickos. Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Med Res*. 2012;4(1):7-16. doi:10.4021/jocmr761w
12. Yuefei J, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Duan G. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J*. 2020;4(5):955-967. doi:10.21608/nrmj.2020.118446
13. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020;(December). doi:10.1038/s41579-020-00459-7
14. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:66-70. doi:10.1016/j.cytoogr.2020.05.002
15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
16. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A Comprehensive Review of Tocilizumab in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(9):1131-1146. doi:10.1002/jcph.1693
17. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273. doi:10.1056/nejmra2026131
18. Jin-Soo Kim, Justin Sangwook Ko SB, Hyungtae Kim and SYL. Cervical Plexus Block 2018 Korean. *Korean J Anesthesiol*. 2018;August 71(4):274-288. doi:https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00143
19. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109(February):102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
20. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):515-516. doi:10.1016/S1473-3099(20)30235-8
21. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):912-925. doi:10.1016/j.bja.2020.08.050
22. Desai J, Moustarah F. Pulmonary Compliance. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
23. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
24. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, et al. Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):E198116. doi:Published 2019 Jul 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8116
25. Robba C, Denise Battaglinia B, Lorenzo Balla B, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. 2020;(January).
26. Wiener-Kronish JP, E. ABJ, Eikermann CJ, Matthias PC, Quraishi SA. *Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital*. Sixth edit. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2016.
27. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Vol 46. Springer Berlin Heidelberg; 2020. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
28. Pardo E, Constantin JM, Bonnet F, Verdonk F. Nutritional support for critically ill patients with COVID-19: New strategy for a new disease? *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(6):738-739. doi:10.1016/j.accpm.2020.10.002
29. Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, et al. *PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19*. Edisi 3. Jakarta; 2020.
30. Marik P, Sa FCP, Frerup C. An overview of the MATH + and I-MASK + Protocols A Guide to the Management of COVID-19 HOWEVER , TIMING IS CRITICAL. 2020;501(C):1-48.
31. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support*

- Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Vol 40; 2016. doi:10.1177/0148607115621863*
- 32. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2200-2211. doi:10.1007/s00134-020-06192-2
  - 33. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome B. *N Engl J Med.* 2017;377:562-572. doi:10.1056/NEJMra1608077
  - 34. Sembroski E, Sanghavi D, Bhardwaj A. Inverse Ratio Ventilation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
  - 35. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA Insights.* 2020;323(22):2329-2330. doi:10.1186/cc2392

**Untuk menyitir artikel ini:** Fatoni, AZ dan R Rakhmatullah. *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19. Journal of Anaesthesia and Pain.* 2021;2(1):11-24. doi: 10.21776/ub.jap.2021.002.01.02