

JURNAL RESPIRASI JR

Vol. 4 No. 2 Mei 2018

Acute Respiratory Distress Syndrome

Arief Bakhtiar*, Rena Arusita Maranatha

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a syndrome, a combination of clinical and physiological observations that describe a pathological state. The pathogenesis of ARDS is not completely clear and there is no gold standard for diagnosis. ARDS is characterized by non-cardiogenic pulmonary edema, inflammation of the lungs, hypoxemia, and decreased lung compliance. Acute is defined as a symptom that occurs within one week of a known risk factor. Early clinical manifestations are shortness of breath (dyspneu and tachypneu) which then quickly develop into respiratory failure. ARDS was first described in 1967 by Asbaugh, et al., then the AECC made a definition that was finally refined by Berlin's criteria. Berlin's criteria divided the degree of hypoxemia into 3, namely mild, moderate, and severe, based on the arterial PO₂ / FiO₂ ratio and the need for PEEP (5 cm H₂O or more) which can be given via endotracheal tube or non-invasive ventilation. Sepsis, aspiration of fluid or gastric contents, and multiple transfusion (>15 units/24 hours) are associated with a high risk of ARDS. Cases of ARDS related to pulmonary sepsis, such as pneumonia, inhalational trauma, and pulmonary contusions are as much as 46% or non-pulmonary sepsis as much as 33%. ARDS management includes oxygen therapy and supportive therapy, such as hemodynamics, pharmacotherapy, and nutrition. Further studies are still needed to get a good outcome for ARDS patients.

Keywords: respiratory failure, non-cardiogenic pulmonary edema, hypoxemia

Correspondence: Arief Bakhtiar, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: ariefapecbakhtiar@gmail.com

PENDAHULUAN

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) merupakan sindrom, kumpulan observasi klinis dan fisiologis yang menggambarkan suatu keadaan patologis. Patogenesis ARDS belum sepenuhnya jelas dan belum ada *gold standard* untuk mendiagnosis. ARDS ditandai dengan edema paru non kardiogenik, inflamasi pada paru, hipoksemia, dan penurunan complians paru.¹⁻³ ARDS adalah kelainan yang progresif secara cepat dan awalnya bermanifestasi klinis sebagai sesak napas (dyspneu dan tachypneu) yang kemudian dengan cepat berubah menjadi gagal napas. ARDS pertama kali dideskripsikan pada tahun 1967 oleh Asbaugh dkk yang memaparkan 12 kasus dengan gejala gawat napas, gagal napas hipoksemik, dan infiltrat *patchy* bilateral pada foto toraks pasien dengan rentang usia 11-48 tahun.²

Awalnya klinisi menentukan diagnosis ARDS dengan cara: (1) menentukan apakah kelainan yang dialami pasien akut atau kronis, (2) menentukan adanya faktor risiko atau kondisi medis lain (contoh: sepsis), dan (3) menjumlahkan poin berdasarkan beratnya dis-

fungsi paru berdasarkan derajat hipoksemia, level PEEP (*positive end-expiratory pressure*) yang dibutuhkan, complians sistem paru, dan derajat abnormalitas radiologis (*Lung Injury Prediction Score*). ARDS terdiagnosis bila didapatkan poin lebih dari 2.5. Kasus-kasus ini mengundang perhatian serta penelitian lebih lanjut terhadap ARDS, namun tidak adanya kriteria diagnostik yang spesifik dan kurangnya pemahaman terhadap patogenesis ARDS menimbulkan kesulitan untuk meneruskan dan membandingkan antar penelitian.⁴ Pada tahun 1994, peneliti di Amerika dan Eropa pada *American-European Consensus Conference (AECC)* mengeluarkan sebuah kriteria diagnosis yang diterima dengan luas untuk mendiagnosis untuk ARDS: onset akut, perbandingan tekanan parsial oksigen dibanding fraksi oksigen kurang dari sama dengan 200 dan tidak tergantung tekanan positif akhir ekspirasi/PEEP, infiltrat bilateral yang tampak dari foto toraks AP/PA, dan tekanan baji arteri pulmonalis 18 mmHg atau kurang, atau tidak ada tanda hipertensi atrium kiri. Definisi AECC dikritik karena tidak mempertimbangkan level PEEP.² Telah diketahui bahwa

penambahan PEEP akan memperbaiki oksigenasi, sebuah pengamatan yang tampak pada definisi ARDS pertama. PO_2/FiO_2 arteri akan berubah dengan berubahnya level PEEP sehingga pasien yang memenuhi kriteria ARDS dapat berubah menjadi tidak memenuhi kriteria bila PEEP dinaikkan. Selain itu, AECC juga memperkenalkan definisi baru: *acute lung injury* (ALI) yang lebih luas dari ARDS karena memasukkan kelainan dengan hipoksemia dengan derajat lebih ringan ($PaO_2/FiO_2 < 300$) dengan penyebab dan patofisiologi yang sama.¹

Pada 2012, disetujui definisi Berlin untuk memperbaiki beberapa keterbatasan diagnosis ARDS. Derajat hipoksemia dibagi menjadi 3, yaitu ringan, sedang, dan berat, berdasarkan rasio PO_2/FiO_2 arteri dan kebutuhan PEEP (5 cm H₂O atau lebih) yang dapat diberikan melalui *endotracheal tube* atau *non-invasive ventilation*.² Akut didefinisikan sebagai gejala ARDS yang muncul dalam 1 minggu sejak sebuah faktor risiko diketahui. Dua poin penting berikutnya adalah: (1) meskipun ARDS berbeda dengan edema paru kardiogenik, namun pada ARDS dapat terjadi hipertensi atrium kiri selama perawatan, (2) meskipun penggunaan *B-type natriuretic peptide* sedang meningkat sebagai alat diagnostik untuk gagal jantung kongestif akut, namun kemampuannya untuk membedakan ARDS dengan edema paru non kardiogenik masih belum jelas.⁵ Beberapa peneliti menyebutkan bahwa ultrasonografi (USG) toraks dapat mendeteksi *alveolar-interstitial syndrome* sehingga dapat membantu mendiagnosis ARDS. Hal ini didasarkan pada patofisiologi ARDS yang merupakan edema paru. *Ultrasound lung comets* (ULCs) adalah tanda penebalan septa interlobular yang diakibatkan oleh edema hidrostatik, seperti yang terjadi pada edema paru, atau oleh fibrosis paru seperti pada penyakit jaringan ikat.⁶ Studi *The Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure* (LUNG SAFE) menyebutkan bahwa ARDS masih belum sepenuhnya dapat dikenali dan terdiagnosis menggunakan definisi *American-European Consensus Conference* (AECC) dan juga definisi Berlin. Pengenalan akan ARDS meningkat

seiring dengan meningkatnya derajat keparahan penyakit, namun masih di bawah 80% pada ARDS berat. Faktor independen yang mempengaruhi adalah usia muda, berat badan prediktet yang rendah, adanya sepsis ekstra paru atau pankreatitis.^{7,8}

Faktor risiko dan insidensi

Penentuan insidensi ARDS merupakan tantangan karena keberagaman definisi dan kesulitan mendiagnosis ARDS. Insidensi ARDS dilaporkan berkisar antara 75 per 100.000 penduduk sampai serendah 1.5 per 100.000 penduduk. Sepsis, aspirasi cairan atau isi lambung, serta transfusi multiple (>15 unit/24 jam) berhubungan dengan risiko tinggi terhadap ARDS.⁴ Sebagian besar kasus ARDS berhubungan dengan sepsis terkait paru (*pulmonary sepsis*) sebanyak 46% atau sepsis bukan karena paru sebanyak 33%. Faktor risiko antara lain keadaan yang menyebabkan kelainan langsung pada paru seperti pneumonia, trauma inhalasi, kontusio pulmonum, maupun keadaan yang menyebabkan kelainan tidak langsung pada paru seperti sepsis bukan karena paru, luka bakar, *transfusion-related acute lung injury*, alkoholisme kronik, dan riwayat pajanan terhadap asap secara aktif maupun pasif pada kasus trauma. Faktor risiko untuk anak sedikit berbeda dari dewasa, karena didapatkan keadaan yang terkait usia, seperti infeksi *respiratory syncytial virus* dan tenggelam.^{2,7} Studi terbaru menyebutkan bahwa 7.1% kasus yang masuk ke ICU dan 16.1% kasus yang menggunakan ventilator mengalami ARDS. Angka mortalitas rumah sakit kasus ARDS diperkirakan antara 34-55%. Faktor risiko penentu mortalitas termasuk meningkatnya usia, perburukan kegagalan multiorgan, adanya komorbid paru dan non-paru, skor APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) yang lebih tinggi, dan asidosis. Kematian terkait ARDS paling sering disebabkan oleh kegagalan multiorgan. Kematian yang disebabkan oleh hipoksemia refrakter hanya 16% dari seluruh kasus.^{7,8}

Tabel 1. Definisi Berlin pada *Acute Respiratory Distress Syndrome*³

<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	
Timing	<i>Within 1 week of known clinical insult on new or worsening respiratory symptoms</i>
Chest imaging ^a	<i>Bilateral opacities-not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules</i>
Origin of edema	<i>Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (e.g., echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present</i>
Oxygenation ^b	
Mild	<i>200 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg with PEEP or CPAP ≥ 5 cm H₂O^c</i>
Moderate	<i>100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cm H₂O^c</i>
Severe	<i>PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cm H₂O^c</i>

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure

^a Chest radiograph or computed tomography scan

^b If altitude is higher than 1000m, the correction factor should be calculated as follows ($PaO_2/FiO_2 \times (\text{barometric pressure}/760)$)

^c This may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group

Faktor risiko dan insidensi

Penentuan insidensi ARDS merupakan tantangan karena keberagaman definisi dan kesulitan mendiagnosis ARDS. Insidensi ARDS dilaporkan berkisar antara 75 per 100.000 penduduk sampai serendah 1.5 per 100.000 penduduk. Sepsis, aspirasi cairan atau isi lambung, serta transfusi multiple (>15 unit/24 jam) berhubungan dengan risiko tinggi terhadap ARDS.⁴ Sebagian besar kasus ARDS berhubungan dengan sepsis terkait paru (*pulmonary sepsis*) sebanyak 46% atau sepsis bukan karena paru sebanyak 33%. Faktor risiko antara lain keadaan yang menyebabkan kelainan langsung pada paru seperti pneumonia, trauma inhalasi, kontusio pulmonum, maupun keadaan yang menyebabkan kelainan tidak langsung pada paru seperti sepsis bukan karena paru, luka bakar, *transfusion-related acute lung injury*, alkoholisme kronik, dan riwayat paparan terhadap asap secara aktif maupun pasif pada kasus trauma. Faktor risiko untuk anak sedikit berbeda dari dewasa, karena didapatkan keadaan yang terkait usia, seperti infeksi *respiratory syncytial virus* dan tenggelam.^{2, 7} Studi terbaru menyebutkan bahwa 7.1% kasus yang masuk ke ICU dan 16.1% kasus yang menggunakan ventilator mengalami ARDS. Angka mortalitas rumah sakit kasus ARDS diperkirakan antara 34-55%. Faktor risiko penentu mortalitas termasuk meningkatnya usia, perburukan kegagalan multiorgan, adanya komorbid paru dan non-paru, skor APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) yang lebih tinggi, dan asidosis. Kematian terkait ARDS paling sering disebabkan oleh kegagalan multiorgan. Kematian yang disebabkan oleh hipoksemia refrakter hanya 16% dari seluruh kasus.^{7, 8}

Transfusion-related acute lung injury (TRALI)

Adalah sebuah sindrom yang dihubungkan dengan transfusi yang biasanya meliputi sesak napas, hipoksemia, hipotensi, edema paru bilateral, dan demam. Gejala dapat terjadi sejak awal transfusi sampai dengan 4 jam berikutnya. Tingkat keparahan gejala sering berkisar mulai ringan sampai dengan berat. Angka kejadian TRALI diperkirakan 1 dari 5000 transfusi.² Pada sebuah studi tentang TRALI, 100% kasus membutuhkan bantuan oksigen, 72% juga membutuhkan bantuan ventilasi mekanik. Studi ini juga menyebutkan bahwa gejala menghilang dalam 96 jam pada 80% pasien, sedangkan 20% lainnya membutuhkan waktu lebih lama yang dihubungkan dengan infiltrat persisten pada foto toraks. TRALI dihubungkan dengan adanya antibodi granulosit, antibodi HLA kelas I, antibodi HLA kelas II, dan lipid yang aktif pada donor plasma. Pemberian komponen darah yang mengandung plasma, termasuk *packed red cells*, *thrombocyte concentrate*, *fresh frozen plasma*, dan *cryoprecipitate*

dapat menyebabkan TRALI. Derajat keparahan TRALI tidak berkorelasi dengan jumlah plasma yang diberikan, namun dapat berhubungan dengan derajat hipoksemia. Kondisi yang dapat menjadi predisposisi TRALI adalah infeksi, pemberian sitokin, pembedahan baru, dan/atau transfusi produk darah dalam jumlah besar. Kurang lebih 20% wanita yang pernah hamil 2 kali memiliki antibodi terhadap leukosit. Menurunkan ambang batas pemberian transfusi dan pembatasan donor wanita multipara diperkirakan dapat mencegah timbulnya ARDS.⁹

Diagnosis banding

Karena gejala ARDS tidak spesifik, harus dipertimbangkan pula penyakit respiratorik, kardiak, infeksi, atau keracunan yang lain. Riwayat penyakit pasien (komorbid, paparan, obat-obatan) ditambah dengan pemeriksaan fisik yang berfokus pada sistem kardiovaskular dan respiratorik dapat membantu menyimpulkan diagnosis banding dan menentukan terapi.⁵ Seringkali, gejala ARDS menyerupai gagal jantung kongestif dan pneumonia. Gagal jantung kongestif ditandai oleh kelebihan cairan, sedangkan pasien dengan ARDS, berdasarkan definisi, tidak menunjukkan tanda hipertensi atrium kiri atau tanda kelebihan cairan. Pasien dengan gagal jantung kongestif mengalami edema, distensi vena jugular, suara jantung ketiga, peningkatan level *brain natriuretic peptide*, dan respon baik terhadap diuretik. Pasien dengan ARDS seharusnya tidak menunjukkan tanda-tanda seperti itu. Karena pneumonia adalah penyebab terbanyak ARDS, membedakan pasien dengan pneumonia biasa dan pneumonia dengan ARDS merupakan tantangan diagnostik. Secara umum, pasien dengan pneumonia biasa menunjukkan gejala sistemik dan inflamasi pada paru (demam, menggigil, *fatigue*, produksi sputum, nyeri dada pleuritik, infiltrat lokal dan multifokal) serta hipoksia yang merespon pemberian oksigen. Bila hipoksia tidak membaik dengan pemberian oksigen, maka adanya ARDS harus dicurigai.²

Etiologi dan patogenesis

Dahulu ARDS sering disebut sebagai edema paru non kardiogenik, terminologi deskriptif yang menjelaskan patogenesis kelainan ini.¹⁰ Tidak seperti gagal jantung kongestif yang menyebabkan edema paru karena peningkatan tekanan hidrostatik karena tekanan jantung kiri yang meningkat, pada ARDS yang mengisi alveoli adalah cairan eksudat. Barrier alveolar-kapiler mengalami peningkatan permeabilitas, sehingga cairan yang mengandung protein masuk ke dalam alveoli. Adanya cairan pada alveoli menyebabkan penurunan komplians sistem pernapasan, *right-to-left shunting*, dan hipoksemia.^{2, 3, 6} Meskipun PCO₂ arteri secara umum berada dalam batas normal, namun ventilasi *dead space*

meningkat yang tergambar pada peningkatan *minute ventilation*. Hipertensi pulmonal sering menyertai ARDS dan beberapa mekanisme yang mungkin terjadi adalah vasokonstriksi hipoksik, deposisi fibrin intravaskuler pada pembuluh darah paru, dan penekanan pembuluh darah oleh ventilasi tekanan positif yang digunakan sebagai terapi keadaan ini.²

Patologi

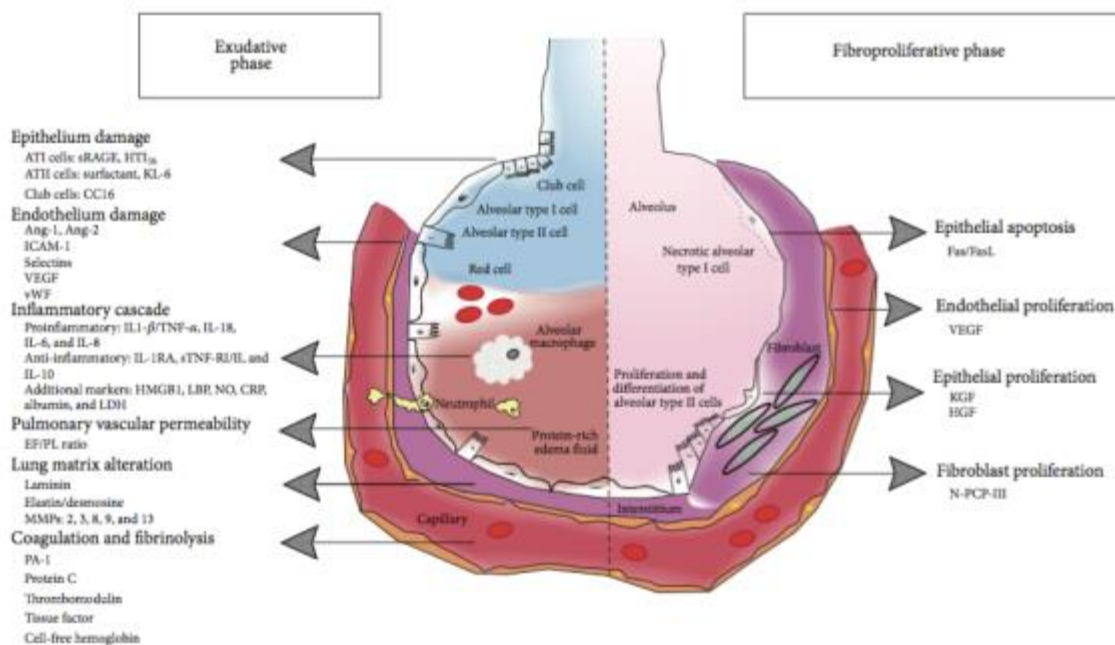
Tahapan patologi ARDS secara klasik digambarkan dalam 3 tahapan yang berurutan dan tumpang tindih. Pada tahapan pertama, yaitu fase eksudatif dari jejas paru, temuan patologis disebut sebagai *diffuse alveolar damage*. Terdapat membran hialin yang melapisi dinding alveolar dan cairan edema yang mengandung protein di ruang alveoler, terjadi pula gangguan pada epitel dan infiltrasi neutrofil pada interstitial dan alveoli. Area hemorrhage dan makrofag dapat ditemukan di alveoli.^{2, 11} Fase yang berlangsung 5-7 hari ini diikuti oleh yang disebut sebagai fase proliferaatif pada beberapa pasien. Pada titik ini, membran hialin telah mengalami organisasi dan fibrosis. Obliterasi kapiler pulmonal dan deposisi kolagen pada interstitial dan alveolar dapat diamati bersamaan dengan penurunan jumlah neutrofil dan derajat edema paru. Fase proliferaatif ini diikuti oleh fase fibrosis yang tampak pada gambaran radiologis pada ARDS persisten (lebih dari 2 minggu).¹¹

Awalnya jejas langsung maupun tidak langsung pada paru diduga menyebabkan proliferasi mediator inflamasi pada mikrosirkulasi paru. Neutrofil ini mengaktifkan dan bermigrasi dalam jumlah besar melewati endotel pembuluh darah dan permukaan epitel alveolar, melepaskan protease, sitokin, dan *reactive*

oxygen species (ROS). Migrasi dan pelepasan mediator ini mengarah kepada permeabilitas vaskuler yang patologis, timbulnya jarak pada barrier sel epitel alveolar serta nekrosis sel alveolar tipe I dan II. Hal ini sebaliknya menyebabkan edema paru, pembentukan membran hialin, dan kehilangan surfaktan yang menurunkan komplians paru dan membuat pertukaran gas sulit terjadi. Selanjutnya terjadi infiltrasi fibroblas yang mengarah pada deposisi kolagen, fibrosis, dan akhirnya perburukan penyakit. Pada fase penyembuhan terjadi berbagai hal secara bersamaan. Sitokin anti-inflamasi menginaktivasi neutrofil yang teraktivasi yang akan mengalami apoptosis dan fagositosis. Sel alveolar tipe II berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel alveolar tipe I, memperbaiki integritas dari pelapis epitelial dan membuat gradien osmotik yang menarik cairan keluar dari alveoli ke dalam mikrosirkulasi dan sistem limfatik paru. Secara simultan sel alveolar dan makrofag menghilangkan bahan protein dari alveoli sehingga paru dapat pulih.^{11, 12}

Inflamasi dan koagulasi

Salah satu faktor penyebab ARDS adalah sepsis, sehingga diharapkan dengan tatalaksana sepsis yang adekuat dapat mencegah atau memperbaiki keadaan ARDS. Pada tahap awal sepsis terjadi keadaan inflamasi, terjadi up-regulasi dari sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IL1 β , serta pengumpulan dan aktivasi sel inflamasi seperti neutrofil. Di antara sitokin proinflamasi, TNF α , IL-1 β , interleukin 6 (IL-6), dan IL-8 meningkat jumlahnya pada bilasan bronkoalveolar pada pasien ARDS, serta levelnya lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan pasien yang selamat.¹³ Tahap awal dari inflamasi diikuti oleh



Gambar 1. Biomarker pada *Acute Respiratory Distress Syndrome*¹³

imunitas yang menurun, sehingga pasien menjadi rentan terhadap infeksi nosokomial. Teori yang menyebutkan bahwa disregulasi respon imun bertanggung jawab terhadap terjadinya sepsis mengarahkan peneliti untuk mencari agen yang dapat secara selektif memblok komponen jalur inflamasi.

Gangguan koagulasi yang sering terjadi pada sepsis diperkirakan mempengaruhi timbulnya ARDS, karena pada ARDS terjadi deposisi fibrin intraalveolar, interstitial, dan intravaskular. Fibrin merupakan komponen utama membran hialin yang akhirnya menjadi bakal proliferasi fibroblas dan pada fase lanjut ARDS merangsang terjadinya fibrosis paru. Selain itu fibrin juga berkontribusi terhadap jejas paru melalui jalur kemotaktik dan deposisi fibrin intravaskular sebagai mikrotrombus yang dapat meningkatkan tekanan pembuluh darah paru pada ARDS.²

Studi observasi yang dilakukan pada binatang menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan dapat mengurangi derajat keparahan kasus ARDS terkait sepsis, namun didapatkan hasil yang mengecewakan saat dilakukan pada manusia. Sebagai hasil inflamasi sistemik dan koagulasi yang terjadi pada sepsis, terdapat perubahan signifikan pada mikrosirkulasi, reaktivitas vaskular, agregasi platelet, dan adhesi sel darah putih pada endotel. Perubahan endotel vaskular dan interaksi antara sel darah putih dan sel darah merah mengakibatkan terjadinya peroksidase pada membran sel darah merah, perubahan pompa pada membran sel darah merah, dan influx kalsium ke dalam sel darah merah. Hal ini menyebabkan peningkatan agregasi sel darah merah dan oklusi mikrovaskular yang mendukung terjadinya gagal organ.¹²

Mortalitas dan komplikasi

Didapatkan penurunan tingkat kematian ARDS dari 60% menjadi kurang dari 40% dalam 10-15 tahun terakhir. Alasan di balik peningkatan *survival rate* belum jelas, namun perawatan suportif yang lebih baik di ICU serta penggunaan strategi ventilasi mekanik yang protektif terhadap paru bisa menjadi salah satu penyebabnya.^{3, 14} Penyebab kematian pasien dengan ARDS adalah *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dan disfungsi multiorgan. Pada sebuah studi pada tikus, ventilasi mekanik tidak hanya menyebabkan peningkatan level plasma dan sitokin, namun juga meningkatkan apoptosis sel epitel ginjal yang mengarah pada disfungsi ginjal. Pemberian preparat IL-10 atau IL-22 lebih awal mengurangi jejas pada paru dan mengurangi mortalitas hewan coba pada VILI (*ventilator induced lung injury*). Pasien dengan ARDS hampir selalu membutuhkan fraksi oksigen tinggi. Efek toksik dari hiperoksia pada paru telah dipahami dengan baik dan perubahan histologisnya menyerupai ARDS. Toksisitas oksigen ditengarai dimediasi oleh

pembentukan *reactive oxygen* dan *nitrogen species* yang dapat merusak jaringan melalui berbagai mekanisme.^{12, 14}

Prediktor prognosis

Meskipun hipoksemia adalah gejala yang dominan di antara manifestasi klinis ARDS, namun studi tidak menunjukkan bahwa derajat hipoksemia pada fase awal ARDS merupakan prediktor mortalitas. Sistem skoring jejas paru seperti *Lung Injury Score* dan *ARDS score* dapat digunakan untuk memprediksi lama kebutuhan intubasi dan ventilasi (lebih dari 2 minggu), sedangkan sistem skoring yang mengukur derajat keparahan keseluruhan dari penyakit seperti *Simplified Acute Physiology Score* berkorelasi dengan *survival rate*. Penyebab kematian pada pasien dengan ARDS bukanlah hipoksemia refrakter, meskipun biasanya hipoksemia merupakan fokus utama usaha resusitasi. Faktanya kebanyakan pasien dengan ARDS meninggal karena sepsis atau gagal multiorgan. Penjelasan dari hal ini belum diketahui, namun diperkirakan disebabkan oleh pengaruh ventilasi mekanik. Sebelumnya telah dibahas bahwa pengaturan ventilasi mekanik yang berlebihan tidal volumenya meningkatkan sitokin, baik sistemik maupun paru, dan dihubungkan dengan apoptosis sel ginjal dan disfungsi ginjal.²

Tingkat kematian ARDS bervariasi berdasarkan faktor presipitan. Risiko tertinggi dilaporkan terkait sepsis, sedangkan ARDS terkait trauma memiliki prognosis lebih baik. Telah diketahui bahwa penyakit liver kronis, usia tua, alkoholisme kronik, dan disfungsi organ non-pulmoner berkaitan dengan mortalitas ARDS yang lebih tinggi. Prediktor kematian yang lain adalah riwayat transplantasi organ dan infeksi HIV.^{7, 8} Sebuah studi menyebutkan pula bahwa angka kematian lebih tinggi pada pria dan pada ras Afrika-Amerika dibandingkan pada ras bukan Afrika-Amerika. Seperti telah disebutkan sebelumnya, bahwa faktor risiko ARDS dapat berasal dari paru maupun non paru, sehingga menyebabkan jejas pada paru secara langsung maupun tidak langsung. *ARDS Network Investigator* secara retrospektif menganalisis data dari *randomized study* yang membandingkan ventilasi dengan tidal volume yang kecil versus biasa dan mendapatkan kesimpulan bahwa tingkat kematian paling tinggi untuk ARDS disebabkan oleh sepsis dan paling rendah oleh trauma, dan tidak didapatkan perbedaan tingkat kematian, hari bebas ventilator, atau munculnya gagal organ antara pasien ARDS dengan faktor risiko dari paru maupun non paru.¹⁴

Identifikasi *biomarker* untuk memprediksi prognosis ARDS juga sedang diteliti. Telah dilaporkan terdapat hubungan antara peningkatan level sitokin seperti IL-6 dan IL-8 serta *growth factor* seperti angiopoietin 2 dan prognosis yang buruk dari ARDS.

Namun beberapa *biomarker* saat digunakan secara kombinasi pun hanya sedikit lebih prediktif daripada prediktor klinis.¹³ Pada saat diagnosis, peningkatan derajat keparahan ARDS didapatkan paralel dengan perburukan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) yang mengandung banyak komponen paru. Telah umum diketahui bahwa gagal organ yang terjadi pada perjalanan penyakit pada ARDS disebabkan oleh hipoperfusi, hipoksemia, dan kongesti pasif pada liver. Beberapa studi menunjukkan hubungan antara disfungsi liver dan *outcome* yang buruk pada pasien dengan sakit berat. Bilirubin dikenal sebagai penanda yang kuat dan stabil dari disfungsi liver, dan dapat digunakan pada algoritme skoring untuk menentukan prognosis pasien sakit berat dan/atau memprediksi risiko mortalitas pada pasien dengan ARDS.⁷

Komplikasi

Sekitar 30-65% dari seluruh kasus ARDS mengalami komplikasi VAP (*ventilator-associated pneumonia*) yang biasanya terjadi lebih dari 5-7 hari sejak penggunaan ventilasi mekanik dan sering didahului oleh kolonisasi patogen pada saluran napas bawah.¹² Organisme yang mungkin adalah batang gram negatif, MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), dan *Enterobacteriaceae*. Meskipun munculnya VAP memperlama durasi penggunaan ventilasi mekanik pada ARDS, namun tampaknya tidak meningkatkan angka kematian. Membuat diagnosis VAP pada pasien dengan ARDS merupakan tantangan karena ARDS sendiri telah menunjukkan kelainan radiologis dan tidak jarang leukositosis dan demam. Bila alat diagnostik seperti bilasan bronkoalveolar atau sikatan spesimen digunakan, kemampuan diagnosis lebih besar bila kedua paru diambil sampelnya dan saat pasien tidak sedang menggunakan antibiotik. Komplikasi lain dari ARDS adalah barotrauma (pneumotoraks, pneumomediastinum, emfisema subkutan) sebagai efek dari ventilasi tekanan positif pada paru yang kompliansnya menurun. Karena hampir seluruh pasien dengan ARDS akan berada pada posisi berbaring, maka mendiagnosis pneumotoraks akan membutuhkan kecermatan, penampakan radiologisnya dapat berbeda dan lebih samar pada pasien dengan posisi berbaring (contoh: udara pada sudut kostofrenikus, "*deep sulcus*" sign). Data dari beberapa studi prospektif menyebutkan bahwa barotrauma terjadi pada kurang dari 10% kasus ARDS.¹⁴

Tata laksana

Manajemen hemodinamik

Pendekatan yang optimal terhadap manajemen hemodinamik pasien ARDS disebutkan oleh beberapa studi yang membandingkan beberapa strategi berbeda.

Sebelum studi-studi tersebut, tidak jelas apakah klinisi harus memberikan diuretik untuk mengurangi edema paru dengan munculnya kemungkinan terjadi hipovolemia dan syok atau bebas dalam hal pemberian cairan untuk menjaga perfusi jaringan.^{2, 12} ARDSNet, yaitu sebuah studi RCT (*randomized controlled trial*) multisenter yang membandingkan strategi pemberian cairan yang diukur dari tekanan vena sentral pada 1000 subyek dengan ARDS dengan hasil kelompok yang diberi perlakuan strategi cairan konservatif dengan tujuan tekanan intravaskuler yang lebih rendah, menunjukkan perbaikan oksigenasi dan hari bebas ventilator lebih banyak dibandingkan dengan kelompok yang diberi perlakuan strategi cairan yang liberal. Lebih penting lagi, kelompok yang diberi perlakuan strategi cairan konservatif, angka kejadian dialisis atau syok tidak lebih tinggi daripada kelompok satunya dan angka kematian pada kelompok ini juga tidak berbeda jauh, sehingga hasil dari studi ini menyebutkan bahwa pemberian cairan yang konservatif aman dan lebih menguntungkan untuk pasien dengan ARDS.¹⁵ Awalnya rekomendasi ini tampak tidak sejalan dengan prinsip tatalaksana sepsis dari penelitian Rivers dkk yang secara dini dan agresif memberikan resusitasi cairan, namun hasil yang berbeda dari beberapa studi itu tidak sulit untuk digabungkan.^{2, 15} Pertama-tama, penting untuk diingat bahwa pasien pada studi ARDSNet dimasukkan dalam penelitian rata-rata setelah 24 jam terdiagnosis sebagai ALI, rentang waktunya lebih lama dibandingkan dengan studi oleh Rivers dkk (rentang waktu 6 jam).

Protokol studi ARDSNet secara khusus didesain untuk menghindari pemicu atau memperburuk syok atau edema paru. Studi ARDSNet menggunakan algoritme yang kompleks untuk pemberian cairan yang belum digunakan secara luas.¹⁵ Untuk saat ini, direkomendasikan untuk mengatur pemberian cairan secara konservatif untuk pasien yang tidak dalam keadaan syok, namun juga menghindari pemberian diuretik berlebihan dan keadaan hipovolemia. Jenis cairan yang baik digunakan untuk pasien ARDS merupakan hal yang perlu diteliti lebih lanjut.

Penggunaan koloid berbasis pati (*starch*) sudah tidak direkomendasikan untuk pasien sepsis, karena sebuah *randomized trial* menemukan insidensi gagal ginjal yang lebih tinggi pada pasien sepsis berat yang mendapatkan 10% *pentastarch* dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan *Ringer lactate*. Apakah *pentastarch* menimbulkan efek yang sama pada pasien ARDS tanpa sepsis berat belum diketahui.¹⁵ Secara teori, pemberian albumin lebih baik, karena albumin akan meningkatkan tekanan onkotik intravaskular dan mencegah edema paru. Sebuah studi *placebo-controlled* menunjukkan bahwa pemberian albumin dan furosemide

selama 5 hari menyebabkan perbaikan oksigenasi secara substansial dan signifikan, dan disertai penurunan detak jantung. Sebuah studi lanjutan menyebutkan bahwa perbaikan oksigenasi bukan disebabkan oleh albumin, melainkan furosemide. Sebuah *clinical trial* terhadap pasien yang dirawat di ICU menyebutkan bahwa pemberian albumin aman, seperti pemberian kristaloid, namun studi ini tidak secara spesifik memilih pasien ARDS, dan juga hanya mengamati hasil jangka pendek. Harus diingat juga bahwa albumin merupakan produk darah, sehingga pemberian albumin berkaitan dengan risiko penularan penyakit meskipun kecil. Oleh karena itu peran albumin pada kasus ARDS masih belum jelas dan membutuhkan studi lebih lanjut.¹²

Nutrisi

Telah disimpulkan bahwa manipulasi pada diet dapat memperbaiki sistem imun dan meningkatkan hasil terapi penyakit inflamasi, seperti sepsis dan ARDS. Strategi yang telah dilakukan antara lain suplementasi arginin, glutamin, asam lemak ω -3, dan antioksidan.² Sebuah studi *randomized* meneliti efek nutrisi enteral modifikasi yang meliputi pemberian *eicosapentaenoic acid*, *gamma-linolenic acid*, dan bermacam-macam antioksidan dibandingkan dengan nutrisi enteral kontrol pada pasien dengan ARDS, dengan hasil kelompok yang diberi nutrisi enteral modifikasi tersebut mengalami perbaikan oksigenasi, pengurangan jumlah neutrofil pada cairan bilasan alveolar, penurunan lama rawat, dan penurunan kebutuhan ventilasi mekanik. Formula yang diperkaya dengan asam lemak ω -3 dapat memberikan efek baik untuk pasien ARDS karena berkompetisi dengan ω -6 PUFA dan meminimalkan sintesis eikosanoid proinflamatori.¹⁶ Banyak studi lain yang meneliti pemberian nutrisi enteral modifikasi (sering disebut imunonutrisi) dengan hasil yang masih kontroversi, sehingga peran imunonutrisi pada manajemen ARDS masih belum jelas.^{2, 16} Hal lain yang terkait dengan ini adalah seberapa banyak nutrisi enteral yang harus diberikan. Pada sebuah studi *randomized controlled trial* terbaru, jumlah pemberian nutrisi enteral tidak mempengaruhi hasil terapi dari ALI.¹⁶

Farmakoterapi

Usaha untuk mengembangkan terapi farmakologis untuk ARDS sejauh ini masih belum berhasil, belum ada farmakoterapi yang secara jelas dapat mengurangi angka kematian ARDS meskipun telah banyak studi dilakukan untuk meneliti agen-agen yang potensial. Kesimpulan yang bisa ditarik dari berbagai studi yang meneliti berbagai macam agen adalah meskipun didapatkan hasil yang efektif saat dilakukan percobaan secara *in vitro* atau pada binatang, kebanyakan terapi potensial gagal mengurangi angka

mortalitas atau hasil lain yang penting pada percobaan pada manusia, beberapa jenis agen memperbaiki oksigenasi namun tidak mengurangi angka mortalitas ARDS.^{2, 12}

Kortikosteroid

Berdasarkan patofisiologi inflamasi pada ARDS, telah banyak dilakukan penelitian tentang kortikosteroid dosis tinggi. Pada beberapa penelitian, tujuannya adalah untuk mencegah ARDS pada pasien dengan risiko (contoh: syok septik), sedangkan pada penelitian lain steroid diberikan pada kasus ARDS yang telah bermanifestasi. Yang umum diberikan adalah Metilprednisolon 30mg/kgBB setiap 6 jam selama 1-2 hari, namun tidak satupun dari penelitian-penelitian tersebut yang menunjukkan keuntungan dari pemberian steroid, salah satu penelitian menyebutkan kejadian infeksi yang lebih tinggi pada pasien yang mendapat terapi steroid.⁴ Penggunaan steroid telah lama diperkirakan akan berguna pada fase lebih lanjut ARDS, yaitu fase fibroproliferatif. Tingkat sitokin plasma yang meningkat secara persisten tampaknya berhubungan dengan perburukan *survival rate* ARDS. Hal ini mendukung teori yang menyebutkan bahwa ARDS fase lanjut (>7 hari setelah onset) ditandai dengan inflamasi persisten yang mungkin memberikan respon terhadap steroid. Beberapa studi menyebutkan bahwa kelompok yang diberikan steroid menunjukkan tingkat mortalitas yang lebih rendah, oksigenasi yang lebih baik, penurunan disfungsi organ, dan ekstubasi lebih awal. Saat yang tepat untuk memberikan steroid masih menjadi perdebatan, namun dinilai masih masuk akal untuk mempertimbangkan pemberian steroid pada pasien yang tidak membaik dalam 7-14 hari, karena pada subgroup penelitian didapatkan keuntungan dan tidak terbukti adanya kerugian.^{2, 12}

Vasodilator inhalasi

Vasodilator inhalasi, termasuk *nitric oxide* dan *prostacyclin*, secara selektif menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah paru yang membantu memperbaiki status oksigenasi tanpa efek samping buruk pada hemodinamik sistemik. *Nitric oxide* menyebabkan dilatasi pembuluh darah dengan meningkatkan pengubahan *cyclic guanosine monophosphate* yang mengarah pada relaksasi otot polos. *Prostacyclin* seperti *epoprostenol* dan *alprostadil* bekerja pada reseptor prostaglandin dengan meningkatkan level *cyclic adenosine monophosphate* yang menyebabkan relaksasi pembuluh darah. Selain vasodilatasi, agen-agen ini juga menyebabkan efek pulmonal dan kardiovaskular yang menguntungkan, seperti mengurangi tahanan vaskular paru, mengurangi *afterload* ventrikel kanan, dan meningkatkan volume sekuncup ventrikel kanan. Hasil

penelitian menyebutkan bahwa vasodilator inhalasi tidak berhubungan dengan lama menggunakan ventilator dan angka kematian. Namun karena terapi inhalasi ini memberikan efek memperbaiki oksigenasi, maka dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan hipoksemia refrakter.¹¹

NSAID

Bukti klinis terbaru menyebutkan bahwa terdapat jalur tambahan yang melibatkan platelet pada onset dan fase resolusi jejas ARDS. Studi observasional menunjukkan bahwa anti-platelet potensial memiliki peran preventif pada pasien dengan risiko terjadi ARDS.^{11, 12}

Terapi baru (*Novel therapy*)

Sebelumnya telah dibahas bahwa klirens cairan alveolar dipengaruhi oleh katekolamin. Sebuah studi meneliti efek pemberian salbutamol intravena dibandingkan dengan plasebo terhadap 40 pasien dengan ARDS. Pasien yang mendapat salbutamol intravena mengalami pengurangan jumlah cairan di paru, namun mengalami kejadian aritmia yang lebih tinggi. Studi ini dihentikan lebih awal karena terdapat peningkatan angka mortalitas pada kelompok pasien yang mendapatkan salbutamol intravena.² Studi serupa menggunakan albuterol aerosol untuk pasien ARDS, namun tidak memberikan hasil yang memuaskan. Oleh karena itu pemberian β_2 agonis belum direkomendasikan untuk ARDS. Terapi sel punca (*stem cell*) untuk ARDS sedang diteliti lebih lanjut karena didapatkan hasil yang menguntungkan saat dilakukan pemberian sel punca melalui endotrakeal maupun intravena pada binatang.⁵

Ventilasi mekanik

Ventilasi mekanik merupakan terapi standar untuk ARDS dan bertujuan untuk *lifesaving*. Tatalaksana ventilator untuk ARDS mengalami banyak perubahan sejak 20 tahun terakhir, karena bertambahnya penggunaan *computed tomography* untuk paru dan pemahaman lebih lanjut terhadap VILI.¹²

ARDS ditandai dengan hipoksemia yang berat, penurunan complians paru, dan awalnya diperkirakan mengenai paru secara difus dan homogen sesuai dengan gambaran pada foto polos. Hal ini menjadi prinsip terapi oksigen pada ARDS, sehingga tampaknya hanya dengan volume tidal yang besar pasien dapat mendapatkan ventilasi dan oksigenasi yang cukup. Namun dengan meningkatnya penggunaan *computed tomography*, maka diketahui bahwa kelainan pada ARDS sebenarnya heterogen, menunjukkan opasitas berbercak-bercak di antara jaringan paru yang tampak normal. Distribusi heterogen jejas ini menyiratkan bahwa volume tidal yang diberikan pada pasien akan mengembangkan

daerah yang normal (complians lebih baik) pada paru, sehingga daerah ini akan lebih rentan mengalami overdistensi dan VILI karena terpajan volume tidal yang ditujukan untuk paru secara keseluruhan. Ventilasi mekanik dengan volume tidal yang berlebihan dapat menyebabkan edema paru yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas alveolar-kapiler yang secara histologis mirip dengan gambaran ARDS.² Kesimpulan dari sebuah meta analisis oleh Neto dkk adalah tidal volume yang kecil juga memberikan efek yang positif pada pasien yang tidak mengalami ARDS. Pada pasien dengan risiko ARDS, ventilasi mekanik dengan volume tidal besar secara independen dihubungkan dengan timbulnya ARDS, sedangkan volume tidal kecil dapat mengurangi angka kejadian dan kematian akibat ARDS.¹⁴

Selain itu, ventilasi mekanik pada pasien ARDS sering disertai dengan dissinkroni antara pasien-ventilator yang dapat memperburuk oksigenasi dan ventilasi. Untuk mengatasi hal ini umum diberikan sedasi dan bahkan agen pelumpuh otot (*neuromuscular blocking agents*). Sebuah studi yang membandingkan pemberian cisatracurium dibandingkan dengan plasebo pada pasien ARDS berat dengan *lung-protective ventilation* berdasarkan studi ARDSNet menyebutkan bahwa terdapat penurunan signifikan angka kematian 90 hari pertama, angka kejadian barotrauma, dan gagal organ. Mekanisme efek positif dari pemberian agen pelumpuh otot tidak diketahui, namun diperkirakan karena kejadian VILI yang lebih jarang.^{12, 14}

Dari segi teori, pemberian tekanan positif pada akhir ekspirasi atau yang sering disebut PEEP dapat menguntungkan, karena dapat menghindari pembukaan-penutupan siklik dari unit paru yang dapat menyebabkan atelektotrauma dan mengurangi volume tidal sehingga mengurangi volutrauma. Pemberian PEEP dengan cara memperbaiki oksigenasi dapat mengurangi FiO_2 , sehingga menurunkan risiko toksisitas oksigen. Di sisi lain, PEEP yang terlalu tinggi pun dapat menyebabkan volume akhir inspirasi yang berlebihan dan volutrauma. Klinisi juga familiar dengan efek PEEP yang dapat menurunkan *cardiac output* dan tekanan darah. Data eksperimental menyebutkan bahwa level PEEP yang melewati nilai tradisional 5-12 cm H₂O dapat meminimalkan kolaps alveolar siklik dari paru.¹¹ Level optimal PEEP yang seharusnya diberikan untuk pasien ARDS masih menjadi kontroversi.⁴ Sebuah penelitian menyebutkan bahwa level PEEP yang lebih tinggi dapat mengurangi angka kematian sebanyak 10%, namun pasien ALI tanpa ARDS tidak mengalami efek yang baik, malah merugikan bila diberi level PEEP yang lebih tinggi.^{4, 14}

Pada saat yang sama, volume tidal yang kecil dan tekanan yang diberikan pada *lung-protective ventilation*

dapat mengarah pada *de-recruitment* paru yang progresif dan memperberat hipoksemia dan atelektora. Untuk melawan terjadinya hal ini disebut dengan manuver *recruitment*. Manuver ini melibatkan peningkatan tekanan aliran udara selama beberapa saat, contohnya pemberian CPAP (*continuous positive airway pressure*) 40 cm H₂O selama 40 detik. Serupa dengan problem yang dijumpai dalam pemberian PEEP, sulit menentukan pasien mana yang mendapatkan keuntungan dari manuver *recruitment* dan mana yang akan mengalami overdistensi. Jaringan paru dengan perfusi yang baik yang mengalami overdistensi dapat berakibat perpindahan darah ke alveoli yang tidak mengalami perfusi, sehingga terjadi perburukan *right to left shunting* dan hipoksemia.^{12, 14}

Memposisikan pasien ARDS dengan posisi telungkup (*prone position*) telah disebutkan dapat memperbaiki oksigenasi.^{2, 17} Mekanismenya bermacam-macam, namun faktor yang paling penting mungkin adalah efek posisi telungkup terhadap dinding dada dan komplians paru. Pada posisi tengadah (*supine position*) bagian paling posterior dan inferior paru adalah bagian yang paling berat sakitnya pada kasus ARDS. Selain karena gravitasi, hal ini juga disebabkan oleh berat dari jantung dan organ abdomen. Saat pasien diposisikan telungkup, maka dinding toraks anterior akan terfiksasi dan berkurang kompliansnya, sehingga meningkatkan proporsi ventilasi pada bagian posterior paru. Hasilnya adalah ventilasi lebih homogen dan memperbaiki ketidakseimbangan ventilasi-perfusi.² Prone-Supine II Study, sebuah *randomized controlled trial* yang dilakukan di Spanyol dan Italia, menyebutkan bahwa posisi telungkup tidak memberikan cukup keuntungan untuk pasien ARDS atau subgrup pasien dengan hipoksemia sedang-berat.¹⁷

Outcome

Meskipun terjadi pengurangan komplians paru dan oksigenasi yang berat pada saat terjadi ARDS, pasien yang pulih seringkali memiliki tes fungsi paru yang mendekati normal 6-12 bulan setelahnya. Foto toraks evaluasi biasanya normal dengan sedikit abnormalitas yang dapat termasuk penebalan pleura. Meskipun didapatkan penanda yang normal di atas, namun pasien yang pulih dari ARDS terus mengalami batasan fungsional pada hidup sehari-hari, dan penurunan kualitas hidup paling tidak 5 tahun sejak terjadi ARDS. Hal ini diperkirakan disebabkan oleh ARDS atau komplikasinya, karena pada sebuah studi ARDS didapatkan sama beratnya dengan sepsis atau trauma.^{7, 8}

KESIMPULAN

ARDS adalah sebuah sindrom yang disebabkan oleh sekelompok penyebab heterogen dan bukan diagnosis yang spesifik. ARDS adalah kelainan yang progresif secara cepat dan awalnya bermanifestasi klinis sebagai sesak napas (*dyspneu* and *tachypneu*) yang kemudian dengan cepat berubah menjadi gagal napas. ARDS pertama kali dideskripsikan pada tahun 1967 oleh Asbaugh dkk kemudian AECC membuat definisi yang akhirnya disempurnakan oleh kriteria Berlin. Tata laksana ARDS meliputi terapi oksigen, terapi suportif seperti hemodinamik, farmakoterapi, dan nutrisi. Masih banyak studi yang dilakukan untuk mendapatkan *outcome* yang baik untuk pasien ARDS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pneumatikos I and Papaioannou V. The New Berlin Definition: What Is, Finally, the ARDS? *Pneumon: Quarterly Medical Journal*. 2012; 25: 365-8.
2. Lee W and Slutsky A. Acute Hypoxemic Respiratory Failure and ARDS. In: Broaddus VC, Ernst JD, Jr TEK and Lazarus SC, (Eds.). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2016, P. 1740-60.
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526-33.
4. Bauman ZM, Gassner MY, Coughlin MA, Mahan M and Watras J. Lung Injury Prediction Score is Useful in Predicting Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Surgical Critical Care Patients. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015: 157408-.
5. Saguil A and Fargo M. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2012; 85: 352-8.
6. Copetti R, Soldati G and Copetti P. Chest Sonography: A Useful Tool to Differentiate Acute Cardiogenic Pulmonary Edema from Acute Respiratory Distress Syndrome. *Cardiovascular Ultrasound*. 2008; 6: 16.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315: 788-800.
8. Sharif N, Irfan M, Hussain J and Khan J. Factors Associated within 28 Days In-Hospital Mortality of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 564547.
9. Kopko PM, Marshall CS, Mackenzie MR, Holland PV and Popovsky MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Report of a Clinical Look-Back Investigation. *Jama*. 2002; 287: 1968-71.
10. Koh Y. Update in Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Intensive Care*. 2014; 2: 2-.
11. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS and Zhang H. Acute Respiratory Distress Syndrome: New Definition, Current and Future Therapeutic Options. *Journal of Thoracic Disease*. 2013; 5: 326-34.

12. Levy B and Choi A. Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Loscalzo J, (Ed.). *Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2013, P. 288-94.
13. Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V and Jabaudon M. A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Disease Markers*. 2016; 2016: 3501373.
14. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between Use of Lung-Protective Ventilation with Lower Tidal Volumes and Clinical Outcomes among Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2012; 308: 1651-9.
15. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354: 2564-75.
16. Acilu M, Leal S, Caralt B, Roca O, Sabater J and Masclans J. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical Review. *Biomed Research International*. 2015; 2015: 653750.
17. Agrawal SP and Goel AD. Prone Position Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Overview of the Evidences. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2015; 59: 246-8.