

BAHAN KULIAH

PENATALAKSANAAN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)



disusun oleh :
dr. Randolph Serep Marantuan, Sp.An.,KIC

Semester Ganjil 2021/2022
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia
Jakarta, 2021

DAFTAR ISI

Daftar Isi	i
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Definisi <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS).....	3
II.2 Epidemiologi <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS).....	4
II.3 Etiologi dan Faktor Resiko <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	5
II.4 Patofisiologi <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	5
II.5 Diagnosis <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	8
II.6 Tatalaksana <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS).....	11
II.7 Prognosis <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS).....	21
BAB III KESIMPULAN	22
DAFTAR PUSTAKA	23

BAB I

PENDAHULUAN

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah salah satu penyakit paru akut yang memerlukan perawatan di Intensive Care Unit (ICU) dan mempunyai angka kematian yang tinggi yaitu mencapai 60%. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah kelainan yang progresif secara cepat yang ditandai oleh peningkatan permeabilitas membran alveolar dan kapiler terhadap air, larutan, dan protein plasma, disertai kerusakan alveolar difus, dan akumulasi cairan dalam parenkim paru yang mengandung protein yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas kapiler, edema pulmoner, dan hipoksemia refrakter. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) terjadi apabila terdapat kondisi yang memicu terjadinya respon inflamasi sistemik dimana penyebab *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat berasal dari paru (aspirasi, pneumonia) dan dari luar paru (sepsis, trauma berat). Penentuan insidensi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) merupakan tantangan karena keberagaman definisi dan kesulitan mendiagnosis *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).¹

Menurut The *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) Network pada tahun 2019, dari 50 negara menunjukkan bahwa prevalensi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sebesar 10,4% dari total pasien rawat di unit perawatan intensif (intensive care unit/ICU) dan 23% pasien yang menggunakan ventilasi. Selain itu, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) didiagnosis 2,3-3% pada pasien pediatrik di unit perawatan intensif pediatrik internasional (PICU), dengan perkiraan kematian 17-33%. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat terjadi pada seluruh usia, tetapi lebih sering terjadi pada pasien dewasa. Sepsis, aspirasi cairan atau isi lambung, serta transfusi multiple (>15 unit/24 jam) berhubungan dengan risiko tinggi terhadap *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Angka mortalitas akibat ARDS adalah 35%-46% tergantung derajat keparahan gejala, usia, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), adanya komorbid paru dan non-paru dan beberapa faktor lainnya.²

Tingginya angka mortalitas terkait *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) paling sering disebabkan oleh *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) sekitar 35%.

Kematian yang disebabkan oleh hipoksemia refrakter hanya 16% dari seluruh kasus. Fokus utama penegakan diagnosis tetap pada empat gejala klinis yaitu onset gagal nafas yang berhubungan dengan perburukan klinis pasien, edema paru selain karena sebab hidrostatik, temuan foto toraks, dan tingkat hipoksemia. Penegakan diagnosis dan manajemen terapi holistik pada tahap awal penyakit merupakan hal yang penting dalam menurunkan kasus Morbiditas dan Mortalitas, Pendekatan terapi terkini untuk *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah meliputi bantuan ventilasi mekanik (ventilator), perawatan suportif dan terapi farmakologis. Prinsip utama terapi bagi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan atau tanpa *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) meliputi: Pengidentifikasiian dan terapi penyebab dasar *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), Menghindari cedera paru sekunder misalnya aspirasi, barotrauma, infeksi nosokomial atau toksisitas oksigen. Mempertahankan penghantaran oksigen yang adekuat ke end-organ. Mengoptimalkan fungsi kardiovaskuler serta keseimbangan cairan tubuh dan Dukungan nutrisi guna meminimalisir prognosis yang buruk bagi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).^{2,3}

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Definisi

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah keadaan darurat medis meliputi inflamasi paru bersifat akut dan difus, mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler paru, peningkatan tahanan paru dan hilangnya jaringan paru yang berisi udara, dengan hipoksemia dan opasitas bilateral pada pencitraan (*imaging*), yang dihubungkan dengan peningkatan *shunting*, peningkatan *dead space* fisiologis, dan berkurangnya *compliance* paru.¹

Setelah tahun 1967, beberapa definisi diajukan tetapi yang disepakati bersama pertama kali adalah definisi dari *American-European Consensus Conference* (AECC) pada tahun 1994. *American-European Consensus Conference* (AECC) mendefinisikan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sebagai hipoksemia akut dengan infiltrat bilateral pada foto toraks, tanpa tanda klinis hipertensi atrium kiri (atau *pulmonary artery wedge pressure* < 18 mmHg). Derajat hipoksemia dinilai dengan rasio dari tekanan parsial oksigen arterial (PaO) terhadap fraksi oksigen inspirasi (FiO). Diagnosis *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) ditegakkan apabila nilai PaO/FiO adalah 200 mmHg atau lebih rendah. Setelah digunakan secara luas, muncul beberapa keterbatasan definisi *American-European Consensus Conference* (AECC). Antara lain, kurangnya kriteria untuk onset cedera atau penyakit yang diduga menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), penggunaan rasio PaO/FiO tidak memiliki spesifikasi terhadap setting ventilator tertentu yang dapat mempengaruhi pengukuran (misalnya, *positive end-expiratory pressure* [PEEP] tinggi, yang dapat meningkatkan rasio PaO/FiO), reliabilitas antar pengamat yang buruk dalam menilai foto toraks, dan kesulitan dalam mengeksklusi *overload* cairan atau gagal jantung kongestif sebagai penyebab utama gagal napas. Mengetahui keterbatasan-keterbatasan definisi *American-*

European Consensus Conference (AECC), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) menyelenggarakan pertemuan internasional untuk merevisi definisi *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* dan menghasilkan definisi Berlin 2012 yang juga didukung oleh *American Thoracic Society (ATS)* dan *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*.⁴

The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities — not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	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
Oxygenation ^b	
Mild	200 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH ₂ O ^c
Moderate	100 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
Severe	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; F₁O₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure; ^aChest radiograph or computed tomography scan; ^bIf altitude is higher than 1,000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO₂/FIO₂ (barometric pressure/760)]; ^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Gambar 2.1 Definisi *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* menurut Berlin 2012⁴

II.2 Epidemiologi

Menurut *The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network* pada tahun 2019, dari 50 negara menunjukkan bahwa prevalensi *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* sebesar 10,4% dari total pasien rawat di unit perawatan intensif (intensive care unit/ICU) dan 23% pasien yang menggunakan ventilasi. *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* dapat terjadi pada seluruh usia, tetapi lebih sering terjadi pada pasien dewasa. Insidensi kejadian tahunan 190.000 kasus *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* di Amerika Serikat dengan kematian di rumah sakit sebesar 38,5%.^{1,5} *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* di Indonesia tidak tercatat dengan jelas. Salah satu penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) mendapatkan bahwa dalam periode 10 bulan (Oktober 2015 – Agustus 2016) terdapat 101 kasus yang didiagnosis dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*.⁶ Angka mortalitas tergantung derajat keparahan gejala *Acute Respiratory Distress*

Syndrome (ARDS), dilaporkan 34,9% ARDS ringan, 40% ARDS sedang dan 46,1% untuk ARDS berat. Pada anak-anak, perkiraan insiden *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) berdasarkan populasi pada anak-anak (usia 2 minggu hingga 17 tahun) adalah 2,2-5,7 per 100.000 orang-tahun. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) didiagnosis 2,3-3% pada pasien pediatrik di unit perawatan intensif pediatrik internasional (PICU), dengan perkiraan kematian 17-33%.⁵

II.3 Etiologi dan Faktor Resiko

Penyebab spesifik *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) bersifat multifaktoral. Sepsis merupakan faktor risiko yang paling tinggi, mikroorganisme dan produknya (terutama endotoksin) bersifat sangat toksik terhadap parenkim paru dan merupakan faktor risiko terbesar kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), insiden sepsis menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) berkisar antara 30-50%. Aspirasi cairan lambung menduduki tempat kedua sebagai faktor risiko *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (30%). Aspirasi cairan lambung dengan pH < 2,5 akan menyebabkan penderita mengalami *chemical burn* pada parenkim paru dan menimbulkan kerusakan berat pada epitel alveolar. Berikut faktor risiko penyebab *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang berasal dari paru maupun luar paru.⁷

Direct	Indirect
Pneumonia	Non-pulmonary sepsis
Aspiration of gastric contents	Major trauma
Inhalational injury	Pancreatitis
Pulmonary contusion	Severe burns
Pulmonary vasculitis	Non-cardiogenic shock
Drowning	Drug overdose
	Multiple transfusions or transfusion associated acute lung injury (TRALI)

Gambar 2.2 Faktor Resiko *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)⁷

II.4 Patofisiologi

Epitelium alveolar normal terdiri dari 2 tipe sel, yaitu sel pneumosit tipe I dan sel pneumosit tipe II. Permukaan alveolar 90% terdiri dari sel pneumosit tipe I berupa sel pipih yang mudah mengalami kerusakan. Fungsi utama sel pneumosit tipe I adalah pertukaran gas yang berlangsung secara difusi pasif. Sel pneumosit tipe II meliputi 10%

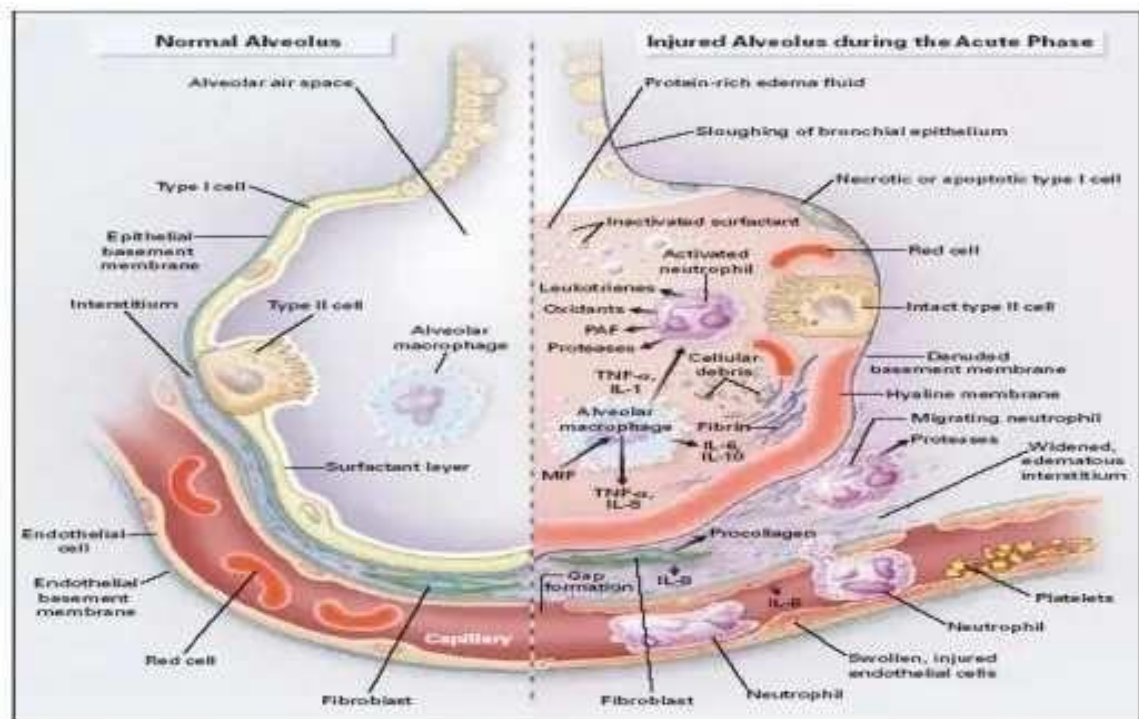
permukaan alveolar terdiri atas sel kuboid yang mempunyai aktivitas metabolik intraselular, transport ion, memproduksi surfaktan dan lebih resisten terhadap kerusakan. Kerusakan pada sel pneumosit tipe II dapat mengganggu transpor cairan yang menimbulkan terjadinya edema dan berkurangnya produksi surfaktan. Kerusakan pada fase akut menyebabkan terjadinya pengelupasan sel epitel bronkial dan alveolar, diikuti dengan pembentukan membran hialin yang kaya protein pada membran basal epitel yang terkelupas.⁸

Selain itu, epitelium alveolar dan endotelium mikrovaskular yang mengalami kerusakan pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas barier alveolar dan kapiler sehingga cairan yang kaya protein akan masuk ke dalam ruangalveolar. Selain cairan, neutrofil juga akan masuk ke dalam alveolus. Di alveolus juga terdapat makrofag yang akan mensekresi sitokin-sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 dan IL-10 yang beraksi secara lokal memicu kemotaksis dan mengaktifasi neutrofil. Kemudian, neutrofil dapat melepaskan oksidan, protease, sehingga terjadi reaksi inflamasi dan penghancuran struktur protein seperti kolagen, elastin, fibrinogen, proteolisis protein plasma. Hal ini menyebabkan terjadinya kegagalan dalam pertukaran gas. Epitelium alveolar dan endotelium mikrovaskular mengalami kerusakan pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat mengaktifkan kaskade inflamasi yang dibagi dalam tiga fase yang saling tumpang tindih yaitu: fase inflamasi (eksudatif), fase proliferasi, dan fase fibrotik. Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) tidak selalu melewati 3 fase tersebut karena kesembuhan dapat muncul di fase manapun namun bentuk paling parah dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) akan berkembang menuju fase fibrotik.⁸

1. Fase inflamasi (eksudatif):

Fase ini bertahan selama 1 minggu setelah onset dari kegagalan respiratorik. Neutrofil berkumpul di kapiler, jaringan interstitial, dan ruang udara, dan menyebabkan kerusakan sel seiring dengan produksi dari radikal bebas, mediator inflamasi, dan protease. Meskipun begitu, neutrofil bukanlah satu-satunya tipe sel yang terlibat karena *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) juga muncul pada pasien dengan kadar neutrophil yang

rendah. Sitokin (terutama TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8) juga dilepaskan oleh sel endotelial dan sel imun dan membuat kerusakan mikrovaskular yang serupa. Hasilnya yaitu kebocoran cairan dan protein plasma ke alveolus dan jaringan interstitial (edema pulmoner non-kardiogenik), sedangkan pada waktu yang bersamaan, protein plasma mendenaturasi surfaktan alveoli sehingga menyebabkan alveolus kolaps. Hal ini kemudian menyebabkan hipoksia karena alveoli yang terisi cairan mendorong aliran darah. Tubrukan terjadi ketika daerah dari paru-paru menerima suplai darah namun tidak mampu untuk mengoksigenasi (dengan membentuk batasan difusi). Seiring waktu kemudian terjadi vasokonstriksi dan oklusi kapiler pulmoner oleh neutrofil. Selain itu, platelet dan fibrin juga muncul menuju area paru yang terventilasi namun tidak terperfusi ruang mati/ruang kosong (dead space). Peningkatan dari total cairan paru juga membuat paru tegang (penurunan compliance) sehingga meningkatkan usaha bernapas secara drastis



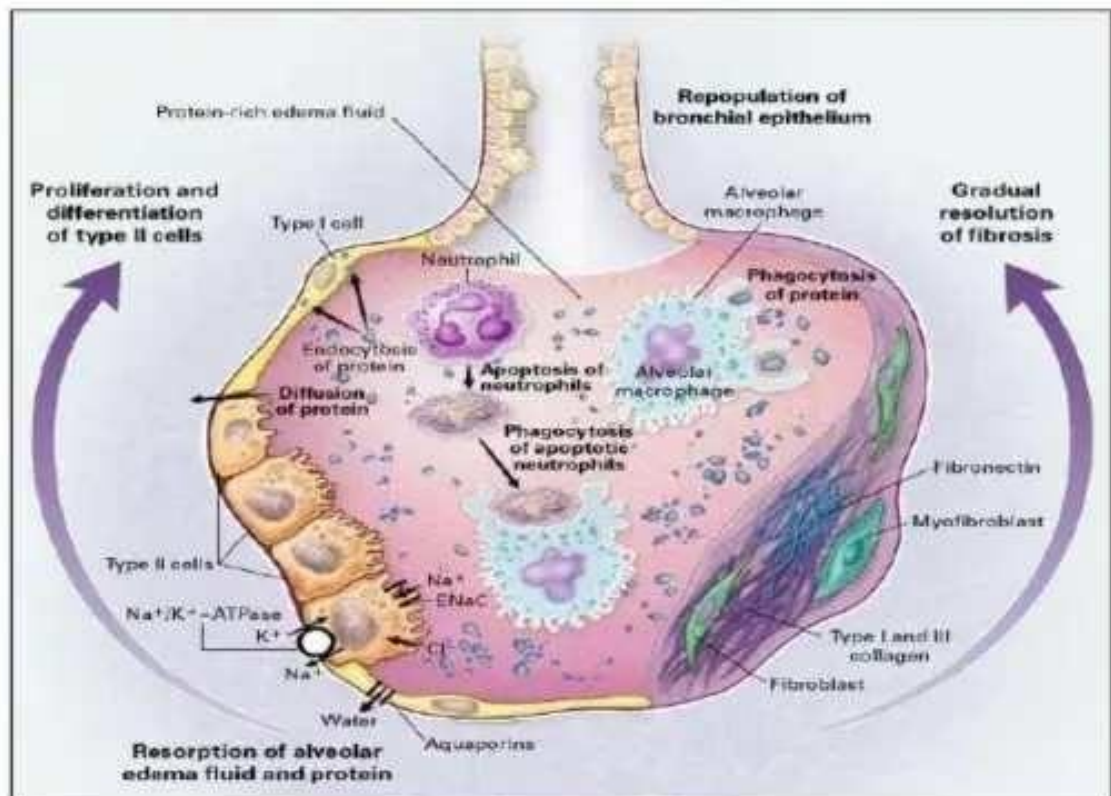
Gambar 2.3 Alveolus normal dan alveolus penderita *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*⁸

2. Fase proliferasi

Fase ini dikarakteristikan dengan influks dan proliferasi dari pneumosit tipe II, fibroblast dan miofibroblas yang menyebabkan terjadinya penebalan dinding alveolus dan perubahan eksudat pendarahan menjadi jaringan granulasi seluler / membran hialin. Kerusakan pada sel penumosit tipe dua disertai adanya denaturasi protein menyebabkan total produksi dari surfaktan berkurang. Pada fase ini menentukan cedera bisa mulai sembuh atau menjadi menetap serta terdapat resiko terjadinya *lung rupture* (pneumotoraks).

3. Fase fibrotik

Deposisi kolagen yang tidak beraturan mulai terjadi menyebabkan kerusakan paru lebih lanjut sehingga membuat paru-paru lebih kaku dan kemudian meningkatkan usaha bernapas. Hal ini dapat menjadi semakin parah sampai menjadi tidak mungkin untuk melepaskan pasien dari ventilator, namun umumnya hal ini berpengaruh pada usaha untuk mengembalikan kekuatan otot pasien sampai pada poin dimana pasien mampu untuk bertahan dengan usaha. lebih yang dibutuhkan.



Gambar 2.4 Fase fibrotik *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)⁸

II.5 Diagnosis

II.5.1 Gambaran Klinis

Onset akut umumnya berlangsung 3-5 hari sejak diagnosis kondisi yang menjadi faktor risiko *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Tandanya adalah takipnea, dispneu, takikardia, hipotensi, sianosis, batuk kering dan demam, Gambaran retraksi intercostal dan ronkhi kasar yang jelas. Sebagian besar kasus disertai dengan *Mutiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) yang umumnya melibatkan ginjal, hati, otak, sistem kardiovaskuler dan saluran cerna seperti perdarahan saluran cerna.⁹

II.5.1 Pemeriksaan Penunjang

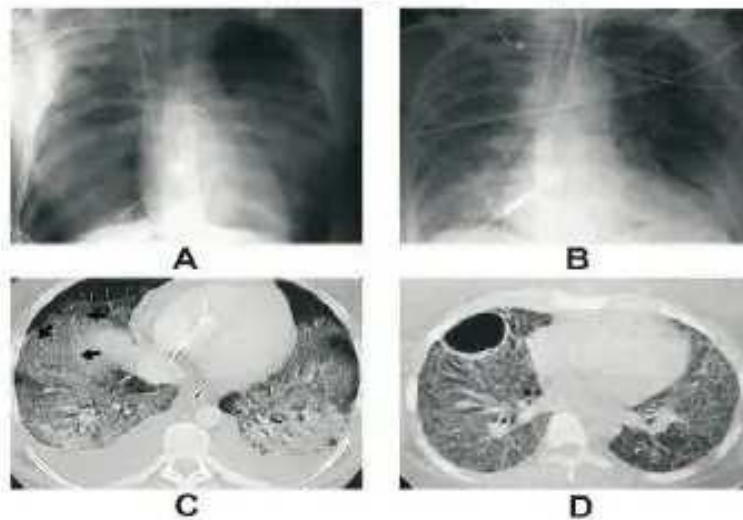
a. Laboratorium:

- Analisis gas darah: hipoksemia, hipokapnia (sekunder karena hiperventilasi), hiperkapnia (pada emfisema atau keadaan lanjut), bisa terjadi alkalosis respiratorik pada proses awal dan kemudian berkembang menjadi asidosis respiratorik.
- Pada darah perifer bisa dijumpai gambaran leukositosis (pada sepsis), anemia, trombositopenia (refleksi inflamasi sistemik dan kerusakan endotel, peningkatan kadar amylase (pada kasus pancreatitis sebagai penyebab ARDSnya) Gangguan fungsi ginjal dan hati, gambaran koagulasi intravascular disseminata yang merupakan bagian dari *Mutiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS).⁹

a b. Pencitraan (*Imaging*)

kasus yang berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) gambaran radiografinya menunjukkan infiltrat alveolus bilateral difus yang konsisten dengan edema paru, onset awal infiltrat biasanya bervariasi dari ringan atau padat, interstitial atau alveolus, tersebar atau konfluen. Dari CT- scan tampak pola heterogen, predominan limfosit pada area dorsal paru (foto supine).

Figure 16. CXR And CT Findings In The Acute-Exudative Phase (Panels A & C) And The Fibrosing-alveolitis Phase (Panels B & D) Of Acute Respiratory Distress Syndrome



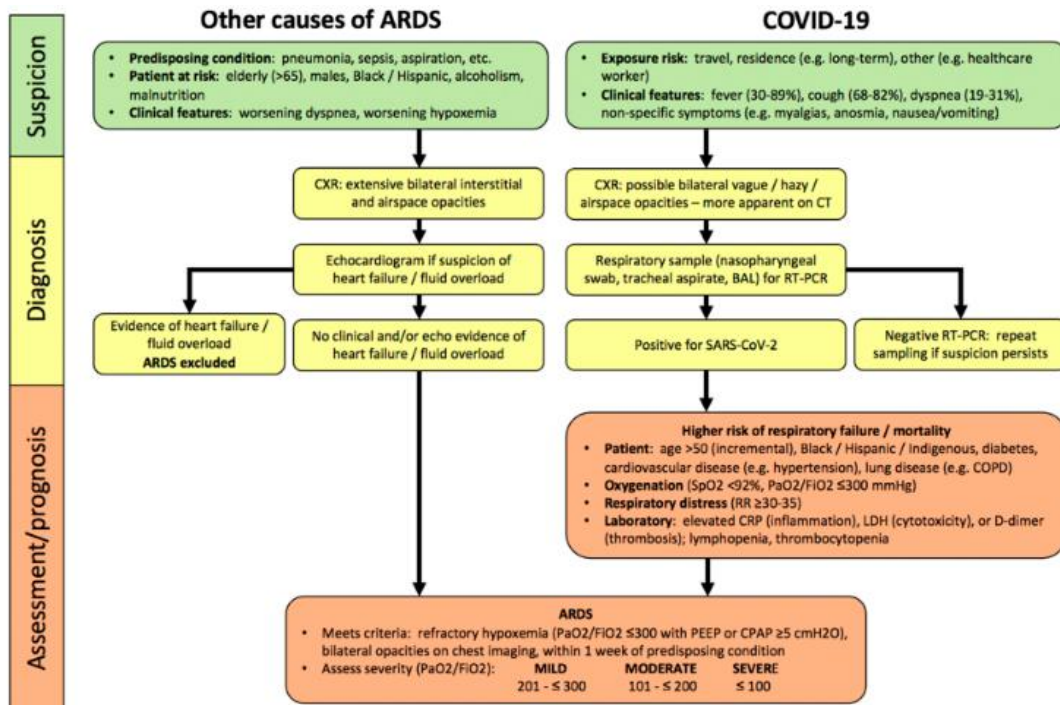
Gambar 2.5. Gambaran Pencitraan CXR dan CT-scan pada fase eksudatif (A dan C) dan fase fibrotik (B dan D) pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).¹⁰

c. *Lung Ultrasound* (LUS) sekaligus dapat membedakan antara ARDS dengan edema paru akut kardiogenik. *Lung Ultrasound* (LUS) pada kondisi ARDS akan tampak *B-lines* yang disertai dengan *Alveolar Interstitial Syndrome* (AIS), antara lain abnormalitas garis pleura, berkurangnya *lung sliding* (gerakan paru), pola jaringan yang tidak rata seperti *spared areas* (area bebas) atau konsolidasi, penemuan yang berhubungan dengan konsolidasi seperti *lung pulse* (hilangnya *lung sliding* dengan adanya penampakan pulsasi jantung pada garis pleura) dan *air bronchograms*. Bila pengenalan pola digunakan dalam pendekatan

algoritmik seperti pada *bedside lung ultrasound in emergency protocol*, Lung Ultrasound (LUS) memiliki akurasi diagnostic tinggi dengan sensitivitas dan spesifisitas >95% untuk berbagai patologi paru dan pleura.¹⁰

d. *Bronchoalveolar lavage (BAL)*

merupakan metode yang reliabel untuk menyingkirkan kemungkinan edema paru kardiogenik, sekaligus dapat digunakan untuk mengevaluasi derajat kerusakan epitel alveolar sebagai predictor *outcome* dengan menilai derajat edema dan jumlah surfaktan. *bronchoalveolar lavage (BAL)* dapat dilaksanakan *bedside* menggunakan bronkoskop fiberoptik yang masuk menuju segmen paru, dilakukan *lavage* dengan saline isotonik, dan cairan *lavage* tersebut dianalisis kadar netrofil dan proteinnya. Eksudat inflamasi kaya akan bahan protein, sehingga cairan *lavage* paru yang kaya protein digunakan sebagai bukti ARDS. Pada kondisi normal, netrofil pada cairan *lavage* < 5%, sedangkan pada ARDS bisa mencapai 80%. Ketika konsentrasi protein dalam cairan *lavage* paru dinyatakan sebagai fraksi konsentrasi protein dalam plasma, disebut sebagai edema hidrostatis apabila $Lavage\ fluid\ [protein] / plasma\ [protein] < 0,5$ dan disebut sebagai ARDS apabila $Lavage\ fluid\ [protein] / plasma\ [protein] > 0,7$.¹⁰



Gambar 2.6 Diagnosis *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)⁹

II.6 Tatalaksana

Pendekatan terapi untuk *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah meliputi perawatan suportif, bantuan ventilator dan terapi farmakologis. Prinsip umum perawatan suportif bagi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan atau tanpa *multiple organ dysfungsi syndrome* (MODS) meliputi:

- Pengidentifikasian dan terapi penyebab dasar *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).
- Menghindari cedera paru sekunder misalnya aspirasi, barotrauma, infeksi nosokomial atau toksisitas oksigen.
- Mempertahankan penghantaran oksigen yang adekuat ke end-organ.
- Mengoptimalkan fungsi kardiovaskuler serta keseimbangan cairan tubuh.
- Dukungan nutrisi.¹¹

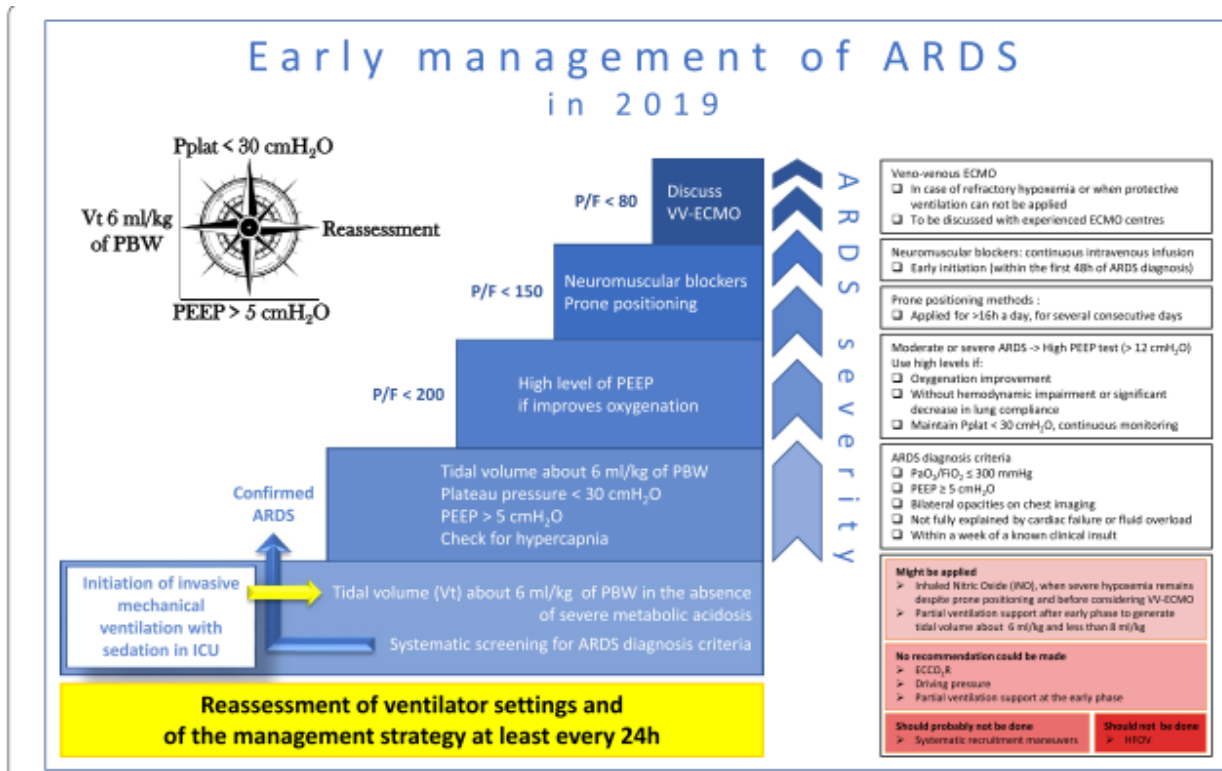


Fig. 1 Therapeutic algorithm regarding early ARDS management (EXPERT OPINION)

Gambar 2.7 Alogaritma Terapi pada *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*¹¹

II.6.1 Terapi non farmakologis

II.6.1.1 Ventilasi mekanik

a. Pengertian Ventilasi mekanik

Suatu alat bantu mekanik yang berfungsi memberikan bantuan nafas pasien dengan cara memberikan tekanan udara positif pada paru-paru melalui jalan nafas buatan adalah suatu alat yang digunakan untuk membantu sebagian atau seluruh proses ventilasi untuk mempertahankan oksigenasi.¹²

b. Parameter Ventilasi Mekanik :

Untuk menentukan modus operasional ventilator terdapat beberapa parameter yang diperlukan untuk pengaturan pada penggunaan volume cycle ventilator, yaitu :

- **Frekuensi pernafasan permenit**

Frekwensi napas adalah jumlah pernafasan yang dilakukan ventilator dalam satu menit. Setting normal pada pasien dewasa adalah 10-20 x/mnt. Parameter alarm RR diseting diatas dan dibawah nilai RR yang diset. Misalnya set RR sebesar 10x/menit, maka setingan alarm sebaliknya diatas 12x/menit dan dibawah 8x/menit. Sehingga cepat mendeteksi terjadinya hiperventilasi atau hipoventilasi.

- **Volume Tidal**

Volume tidal merupakan jumlah gas yang dihantarkan oleh ventilator ke pasien setiap kali bernapas. Umumnya diseting antara 8 - 10 cc/kgBB, tergantung daricompliance, resistance, dan jenis kelainan paru. Pasien dengan paru normal mampu mentolerir volume tidal 10-15 cc/kgBB, sedangkan untuk pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* cukup dengan 6-cc/kgBB. Parameter alarm tidal volume diseting diatas dan dibawah nilai yang kita seting. Monitoring volume tidal sangat perlu jika pasien menggunakan time cycled.

- **Konsentrasi oksigen (FiO₂)**

FiO₂ adalah jumlah kandungan oksigen dalam udara inspirasi yang diberikan oleh ventilator ke pasien. Konsentrasinya berkisar 21-100%. Settingan FiO₂ pada awal pemasangan ventilator direkomendasikan sebesar 100%. Untuk

memenuhikebutuhan FiO_2 yang sebenarnya, 15 menit pertama setelah pemasangan ventilator dilakukan pemeriksaan analisa gas darah. Berdasarkan pemeriksaan AGD tersebut maka dapat dilakukan penghitungan FiO_2 yang tepat bagi pasien.

- **Rasio inspirasi : ekspirasi**

Rumus Rasio inspirasi : Ekspirasi

Waktu Inspirasi + Waktu Istirahat

Waktu Ekspirasi

Keterangan :

- Waktu inspirasi merupakan waktu yang diperlukan untuk memberikan volume tidal atau mempertahankan tekanan.
- Waktu istirahat merupakan periode diantara waktu inspirasi dengan ekspirasi
- Waktu ekspirasi merupakan waktu yang dibutuhkan untuk mengeluarkan udara pernapasan
- Rasio inspirasi : ekspirasi biasanya disetiing 1:2 yang merupakan nilai normal fisiologis inspirasi dan ekspirasi. Akan tetapi terkadang diperlukan fase inspirasi yang sama atau lebih lama dibandingkan ekspirasi untuk menaikkan PaO_2 .

- **Limit pressure / inspiration pressure**

Pressure limit berfungsi untuk mengatur jumlah tekanan dari ventilator volume cycled. Tekanan terlalu tinggi dapat menyebabkan barotrauma.

- **Flow rate/peak flow**

Flow rate merupakan kecepatan ventilator dalam memberikan volume tidal pernapasan yang telah disetting permenitnya.

- **Sensitifity/trigger**

Sensitifity berfungsi untuk menentukan seberapa besar usaha yang diperlukan pasien dalam memulai inspirasi dai ventilator. Pressure sensitivity memiliki nilai sensitivitas antara 2 sampai -20 cmH_2O , sedangkan untuk flow sensitivity adalah antara 2-20 L/menit. Semakin tinggi nilai pressure sentivity maka semakin mudah seseorang melakukan pernapasan. Kondisi ini biasanya

digunakan pada pasien yang diharapkan untuk memulai bernapas spontan, dimana sensitivitas ventilator disetting-2 cmH₂O. Sebaliknya semakin rendah pressure sensitivity maka semakin susah atau berat pasien untuk bernapas spontan. Setingan ini biasanya diterapkan pada pasien yang tidak diharapkan untuk bernaps spontan.

- **Positive end respiratory pressure (PEEP)**

PEEP bekerja dengan cara mempertahankan tekanan positif pada alveoli diakhir ekspirasi. PEEP mampu meningkatkan kapasitas residu fungsional paru dan sangat penting untuk meningkatkan penyerapan O₂ oleh kapiler paru.¹²

c. Jenis Ventilasi Mekanik pada pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) :

- **Low Tidal Volume Ventilation**

Volume tidal merupakan volume udara yang dihantarkan oleh ventilasi mekanis setiap sekali bernapas. berfungsi untuk mengurangi cedera paru. Pasien yang diberikan *low lung volume* menghasilkan level plasma proinflamasi (sitokin dan interleukin) yang lebih rendah sehingga menyebabkan gangguan organyang lebih sedikit. Keuntungan lain dari *Low tidal-volume ventilation* dapat meminimalisir kerusakan lokal maupun jaringan yang jauh. Saat ini, *lung protective ventilation* dengan menggunakan *low tidal-volume* merupakan pilihan utama untuk mengatasi pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). *Lung protective ventilation* memberikan volume tidal yang rendah (6 mL/kg BB) untuk membatasi risiko volutrauma dan biotrauma, dan penggunaan *Positive End-Expiratory Pressure (PEEP)* untuk membatasi risiko atelektrauma. Protokol untuk *lung protective ventilation* telah terbukti bermanfaat untuk menurunkan angka mortalitas pada ARDS pada gambar berikut ini.¹³

Stadium	Protokol
1	<p>Hitung perkiraan berat badan pasien/predicted body weight (PBW) Laki-laki: $PBW = 50 + [2.3 \times (\text{tinggi dalam inchi} - 60)]$ Perempuan: $PBW = 45,5 + [2.3 \times (\text{tinggi dalam inchi} - 60)]$</p> <p>2. Atur volume tidal awal pada 8 ml/kg PBW</p> <p>3. Tambahkan positive end-expiratory pressure (PEEP) sebesar 5 cm H₂O</p> <p>4. Pilih FiO₂ terendah yang dapat mencapai SpO₂ 88% – 95%</p> <p>5. Turunkan VT 1 mL/kg setiap 2 jam sampai VT = 6 mL/kg</p>
2	<p>Saat VT = 6 mL/kg, ukur tekanan plateau (Ppl)</p> <p>Bila Ppl > 30 cmH₂O, turunkan VT 1 mL/kg secara bertahap sampai Ppl <30 cmH₂O atau VT = 4 mL/kg</p>
3	<p>Monitor gas darah arteri untuk asidosis respiratorik</p> <p>Bila pH = 7,15 – 7,30, tingkatkan frekuensi napas/respiratory rate (RR) sampai pH > 7,30 atau RR = 35x/menit</p> <p>Bila pH < 7,15, tingkatkan RR menjadi 35x/menit. Bila pH masih < 7,15, tingkatkan VT 1 mL/kg secara bertahap sampai pH > 7,15</p>

Gambar 2.8 Protokol *Lung Protective Ventilation* pada *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*¹³

Volume tidal pada protokol ini adalah 6 mL/kgBB, didasarkan pada *predictive body weight*, yang mana adalah berat badan yang dikaitkan dengan volume paru normal. Pada pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, lesi/infiltrasi terbatas pada area posterior yang merupakan area dependen pada posisi supine dan daerah anterior merepresentasikan area fungsional paru yang akan menerima volume inflasi. Pemberian volum inflasi yang tinggi akan terakumulasi di area anterior (bukan di area dependen) menyebabkan overdistensi. Overdistensi akan melukai epitel dan memperberat peradangan (volutrauma). Pembukaan dan penutupan berulang unit paru memperkuat ketegangan paru regional dan mengurangi jumlah surfaktan (atelektrauma). Cedera epitel dan endotel menyebabkan translokasi mediator proinflamasi dan produk bakteri, yang menyebabkan perburukan sistemik (biotrauma)

Pemakaian ventilasi volume tidal rendah disertai dengan hiperkapnea akan menyebabkan pasien tidak nyaman, demikian juga peningkatan PaCO₂ yang akut dapat mengakibatkan abnormalitas fisiologis seperti vasodilatasi, takikardi, dan hipotensi. Timbulnya hiperkapnea yang ringan dapat diterima dan ditoleransi oleh sebagian besar pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, bila pasien disertai asidosis metabolik harus secepatnya dikoreksi dan ARMA merekomendasikan dengan meningkatkan respiratory rate (hingga 35 kali/menit) dan infus bikarbonat pada kondisi demikian.

- ***Positive End Expiratory Pressure (PEEP) tinggi***
 penggunaan *Positive end expiratory pressure* (PEEP) sebagai model ventilasi mekanis untuk mengatasi hipoksemia refrakter pada pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan mencegah kerusakan paru akibat pembukaan dan penutupan bronkiolus dan alveolus yang berulang sehingga mencegah kolaps paru saat akhir ekspirasi. *Positive end expiratory pressure* (PEEP) merupakan komponen penting ventilasi mekanis pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang di *setting* pada 5-12 cm H₂O. *Positive end expiratory pressure* (PEEP) dapat menurunkan *shunt intrapulmoner*, meningkatkan oksigenasi arteri dan meningkatkan bagian paru yang tidak terisi udara sehingga dapat mengakibatkan perbaikan oksigenasi. *National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Network* melakukan suatu penelitian secara acak yang disebut ALVEOLI (*Assessment of Low tidal Volume and Elevated End Expiratory Pressure To Obviate Lung Injury*) dengan tujuan untuk mengetahui bahwa pada pemakaian *Positive end expiratory pressure* (PEEP) tinggi pada pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat bermanfaat meningkatkan oksigenasi. Namun perlu diperhatikan bahwa nilai *Positive end expiratory pressure* (PEEP) yang tinggi dapat menurunkan *cardiac output*, sehingga dapat mengurangi penghantaran O₂ ke sistemik.¹³

Strategi Terapi Terkini

Pendekatan strategi terapi terkini dalam pada kasus *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) meliputi, *high frequency ventilation* (HVF), *inverse ratio ventilation* (IRV), *airway pressure release ventilation* (APRV), *prone position*, pemberian surfaktan eksogen, *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) serta *extracorporeal carbon dioxide removal* (ECCO₂R).¹⁴

Metode *high frequency ventilation* (HVF) dapat mempertahankan ventilasi yang adekuat serta mencegah kolaps alveoli melalui frekuensi tinggi (300 x/menit) dan volume tidal rendah (6 ml/kg). Teknik ini berhasil diaplikasikan pada neonatus dengan penyakit membran hialin, tetapi manfaat *high frequency ventilation* (HVF) pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dewasa masih belum dipastikan.

Metode *inverse ratio ventilation* (IRV) didesain untuk memperpanjang fase siklus ventilasi inspirasi, yang mengakibatkan peningkatan tekanan saluran pernapasan, sehingga memperbaiki oksigenasi. Rasio I:E normal adalah 1:2 dan *inverse ratio ventilation* (IRV) dapat memperpanjang fase inspirasi menjadi rasio I:E melebihi 1:1. Manfaat *inverse ratio ventilation* (IRV) pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) masih kontroversial dan ketidaknyamanan yang berkaitan dengan cara ini sering kali memerlukan sedasi dan paralisis otot yang kuat bagi pasien.

Metode *airway pressure release ventilation* (APRV) didesain untuk menghantarkan volume tidal saat terjadi penurunan sementara tekanan intratoraks dan mempertahankan tekanan inspirasi yang konstan dengan peningkatan *Positive end expiratory pressure* (PEEP) sehingga memperbaiki oksigenasi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

Metode *airway pressure release ventilation* (APRV) menggunakan tekanan tinggi secara kontinyu untuk mendorong recruitment alveolar dan mempertahankan volume paru yang adekuat. Saat fase pelepasan tekanan akan menurun dalam ventilasi semenit secara spontan sehingga memungkinkan terjadinya pernapasan spontan tanpa restriksi selama siklus ventilator sehingga membuat ventilasi yang lebih baik pada daerah paru dependent, mengurangi atelektasis dan memperbaiki volume paru akhir ekspirasi pada cedera paru. Hal tersebut dapat mengakibatkan perbaikan ventilasi-perfusi serta oksigenasi yang lebih baik.¹⁴

Metode *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) didesain dengan menegakkan sirkuit ekstrakorporal, baik pola vena ke arteri (V-A ECMO) maupun vena ke vena (V-V ECMO). Pola VA-ECMO meningkatkan oksigenasi melalui oksigenator membran ekstrakorporeal dan cardiac output dengan sistem pompa, tetapi V-V ECMO hanya dapat memperbaiki oksigenasi jaringan.

Metode *extracorporeal carbon dioxide removal* (ECCO2R) menggunakan suatu sirkuit venovenosa dan CO₂ darah dapat dihilangkan oleh suatu mesin ekstrakorporeal. Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan efek menguntungkan dari *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) atau *extracorporeal carbon dioxide removal* (ECCO2R), tetapi terapi tersebut masih belum direkomendasikan untuk penatalaksanaan rutin pasien ARDS. Ventilasi

mekanis cair dengan perfluorocarbon, paru akan terisi sebagian oleh cairan yang dapat melarutkan lebih banyak oksigen dan mengkonsumsi lebih sedikit surfaktan dibandingkan dengan ventilasi konvensional serta memiliki tekanan permukaan yang lebih rendah dan mengurangi respons inflamasi. Metode ini digunakan sebagai terapi alternatif baru yang menjanjikan bagi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).¹⁴

Ventilasi dengan posisi prone dapat dilakukan pada pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) walaupun belum direkomendasikan secara rutin karena masih kurangnya data yang mendukung hal ini. Namun pada 70% pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), posisi prone dapat memperbaiki oksigenasi, menghasilkan peningkatan PaO₂ yang signifikan, memperbaiki bersihan sekret dan dapat dipertimbangkan jika pasien membutuhkan PEEP >12 cm H₂O dan FiO₂ >0,60 dan paling baik dilakukan pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan onset kurang dari 36 jam. Mekanisme yang terjadi pada posisi prone adalah terjadinya rekrutmen paru dorsal bersamaan dengan kolapsnya paru ventral sehingga perfusi lebih mudah didistribusikan.¹⁴

II.6.1.2 Ventilasi Non-mekanik

Saat ini telah dipertimbangkan terapi ventilasi non-mekanik untuk penatalaksanaan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Manajemen cairan restriktif untuk mencegah akumulasi cairan di paru dan penggunaan kortikosteroid dosis tinggi pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang reaktif dilaporkan memberi keuntungan klinis pada beberapa penelitian yang telah dilakukan. Manajemen cairan dibutuhkan untuk mengurangi waktu penggunaan ventilasi mekanik dan meningkatkan fungsi paru tanpa meningkatkan efek samping. Konsolidasi paru pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah eksudat inflamasi, dan seharusnya tidak terpengaruh oleh keseimbangan cairan (peningkatan diuresis tidak akan mengurangi infiltrat yang diakibatkan oleh pneumonia). Tetapi, mencegah keseimbangan cairan yang positif, akan mencegah penumpukan yang tidak diinginkan dari cairan dalam paru, yang bisa memperberat insufisiensi napas pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Studi klinis telah menunjukkan bahwa menghindari keseimbangan cairan positif pada pasien *Acute Respiratory*

Distress Syndrome (ARDS) bisa menurunkan waktu pemakaian ventilasi mekanik dan menurunkan mortalitas,^{12,13}

II.6.2 Terapi Farmakologis

Pilihan terapi farmakologis pada manajemen *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) masih sangat terbatas. Penggunaan surfaktan dalam manajemen *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) pada anak-anak memang bermanfaat, namun penggunaannya pada orang dewasa masih kontroversi. Studi review yang dilakukan Cochrane dkk tidak menemukan manfaat penggunaan surfaktan pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dewasa. Penggunaan kortikosteroid juga masih kontroversi. Beberapa randomized controlled study dan studi kohort mendukung penggunaan kortikosteroid sedini mungkin dalam penatalaksanaan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) berat. Terapi kortikosteroid berguna untuk menurunkan marker inflamasi (baik inflamasi paru maupun inflamasi sistemik), pertukaran gas yang membaik, durasi ventilasi mekanik yang lebih pendek, dan lama rawat *Intensive Care Unit* (ICU) lebih singkat. Terapi steroid saat ini hanya direkomendasikan pada kasus akut dan berat dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) retraktif.. Pemberian methylprednisolone dimulai dengan dosis *loading IV* 1mg/kgBB (*ideal body weight*) selama 30 menit, kemudian diinfuskan sebanyak 1 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan dosis ditapering off.selama 14 hari berikutnya sampai akhirnya terapi dihentikan. 5 hari setelah pasien dapat diberikan obat-obatan secara peroral, dosis bisa diberikan secara tunggal peroral (sebagai prednisone atau prednisolone). Kondisi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) mempunyai fase fibrinoproliferatif yang mulai terjadi 7–14 hari setelah mulai onset dan akhirnya akan berakibat fibrosis paru yang irreversible.

Terapi steroid dosis tinggi yang dimulai pada awal fase perkembangan fibrinoproliferatif bisa membantu mencegah progresifitas menuju fibrosis paru. Kasus dimana *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) tidak membaik setelah 7 hari direkomendasikan untuk menggunakan terapi steroid dosis tinggi, tetapi sebaiknya tidak mulai diberikan setelah 14 hari dari onset awal *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) Jenis kortikostreoid yang direkomendasikan adalah methylprednisolone yang dimulai dengan dosis *loading IV* 2mg/kgBB (*ideal body*

weight) selama 30 menit, kemudian diinfuskan sebanyak 2 mg/kgBB/hari selama 14 hari, dan 1 mg/ kgBB/hari selama 7 hari berikutnya. Setelahnya, turunkan dosis secara bertahap dan hentikan setelah 2 minggu pasien ekstubasi. Lima hari setelah pasien dapat diberikan obat-obatan secara peroral, dosis bisa diberikan secara tunggal peroral (sebagai prednisone atau prednisolone) sebagai dosis harian. Risiko dari terapi steroid dosis tinggi diantaranya adalah kadar glukosa darah yang meningkat dan kelemahan otot yang memanjang bila diberikan bersamaan dengan agen pelumpuh otot. Tidak terdapat bukti meningkatnya angka kejadian infeksi nosokomial bila diberikan regimen terapi seperti ini. Pemberian nitrit oksida inhalasi (iNO) dan prostasiklin (PGI2) mungkin dapat menurunkan shunt pulmoner dan afterload ventrikel kanan dengan menurunkan impedansi arteri pulmoner. 40-70% *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) mengalami perbaikan oksigenasi dengan iNO. Penambahan almitrin intravena mempunyai dampak aditif pada perbaikan oksigenasi. Sementara pemberian PGI2 dengan dosis sampai 50 ng/kg.bb/menit ternyata memperbaiki oksigenasi sama efektifnya dengan iNO pada pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).¹⁵

II.6.3 Terapi Tambahan

- Pemberian nutrisi pada pasien ARDS dapat dilakukan setelah 48-72 jam mendapatkan ventilasi mekanik. Nutrisi dapat diberikan secara enteral via selang nasogastrik, kecuali bila terdapat indikasi. Nutrisi yang dapat diberikan sebaiknya adalah formula rendah karbohidrat tinggi lemak. Pemberian nutrisi terlalu dini, kalori terlalu tinggi, atau *trophic feeding* sebaiknya tidak dilakukan karena dapat meningkatkan mortalitas
- Trakeostomi juga dapat dilakukan pada beberapa kasus seperti (1) pasien dengan risiko adanya obstruksi jalan napas; (2) pasien dengan *recurrent weaning failure*; (3) pasien yang membutuhkan pembersihan jalan napa akibat keadaan tidak sadar yang terlalu lama, dimana dengan melakukan tindakan tersebut dapat menurunkan durasi rawat inap dan penggunaan obat sedatif. Namun, mortalitas dan insiden pneumonia akibat penggunaan ventilator atau durasi penggunaan ventilasi mekanik tidak menurun.¹²

II.7 Prognosis

Mortalitas dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah sekitar 40%. Prognosis *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat dipengaruhi oleh:

- Faktor resiko (sepsis, pasca trauma, faktor resiko lain)
- Penyakit yang mendasari
- *multiple organ dysfuncti syndrome* (MODS)
- Usia
- Riwayat minum minuman beralkohol
- Perbaikan dalam indeks pertukaran gas (rasio PaO₂ / FiO₂ dalam 3-7 hari pertama)

Pasien yang membaik akan mengalami pemulihan fungsi paru dalam 3 bulan dan mencapai fungsi maksimum yang dapat dicapai pada bulan ke 6 setelah ekstubasi. 50% pasien tetap memiliki abnormalitas, termasuk gangguan restriksi dan penurunan kapasitas difusi. Selain itu juga terjadi penurunan dari kualitas hidup pasien.^{1,4}

BAB III

KESIMPULAN

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah cedera paru akut difus inflamasi yang terjadi peningkatan permeabilitas vaskular paru dan kehilangan udara pada jaringan paru. Faktor risiko *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* mempunyai kondisi atau penyakit yang secara langsung atau tidak langsung mencederai paru-parunya. Angka Morbiditas dan Mortalitas berhubungan dengan derajat keparahan gejala, usia, *multiple organ dysfunction syndrome (MODS)*, adanya komorbid paru dan non-paru. Tampilan klinis *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* berdasarkan kriteria Berlin tahun 2012 adalah proses akut yang terjadi dibawah 7 hari dimana pasien menderita sepsis, pneumonia atau adanya perburukan dari gangguan respirasi. Pemeriksaan CT-Scan dan X-Ray paru dapat dijumpai gambaran opasitas konsisten dengan edema paru pada kedua lapang paru, tidak harus selalu disertai dengan efusi pleura, kolaps paru, atau adanya nodul paru. Pemeriksaan yang objektif dilakukan dengan ekokardiografi, *Lung Ultrasound (LUS)* dan *Bronchoalveolar lavage (BAL)* menyingkirkan kemungkinan edema paru kardiogenik. Penegakan diagnosis (Anamnesis, Pemeriksaan Fisik dan Pemeriksaan penunjang) dan manajemen terapi holistik pada tahap awal penyakit merupakan hal yang penting meliputi bantuan ventilasi mekanik (*Tidal Volume Ventilation, Positive End-Expiratory*), perawatan suportif dan terapi farmakologis.(Kortikosteroid). Selain itu, beberapa penelitian yang mengembangkan strategi terapi terkini guna meminimalisir prognosis yang buruk bagi pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*.

Daftar Pustaka :

1. Michael A. Matthay¹, Rachel L. Zemans², et al. Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet* 2019;290:319–23.
2. ARDS Network (NHLBI) studies: successes and challenges in ARDS clinical research. *Crit Care Clin.* 2019;27(3):459-68
3. 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.
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526-33.
5. Carson Welker, MD, Jeffrey Huang, MD, et al. 2021 Acute Respiratory Distress Syndrome Update, With Coronavirus Disease 2019 Focus. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021.
6. Budiono, E., Trisnawati, A., Kusuma, F.I. (2015). Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Pasien Acute Respiratory Distress Syndrome di ICU. *Journal Keperawatan*. Vol.2.No.3.
7. Savino Spadaro, Mirae Park, Cecilia Turrini. *Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalized medicine*. Department of Morphology, Surgery and Experimental Medicine, Intensive Care Section, University of Ferrara. 2019.
8. Raiko Blondonnet, Vincent Sapin, Jean-Michel Constantin, and Matthieu Jabaudon. *A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome*. Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology, CHU Clermont-Ferrand. 2016.
9. Giacomo Bellani, Tàil Pham and John G. Lafey. Missed or delayed diagnosis of ARDS: a common and serious problem. Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Galwayl University Hospitals, Galway. 2020.
10. Lichtenstein , Goldsteinl, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Roubly JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2018. 1100:9–15.

11. Laurent Papazian, Cécile Aubron, Laurent Brochard, et al, Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care*. 2019. 9:69.
12. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Begot E, Repesse X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2017;42(5):862–70.
13. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335–45.
14. Shayan Kassirian, Ravi Taneja and Sanjay Mehta. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in a Time of COVID-19. An International Multicenter Study. *Eur. Respir. J.* 2020, 56, 2001104
15. Michele Umbrello, Paolo Formenti, Luca Bolgiagli and Davide Chiumello. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; , 18, 64

