

## TINJAUAN PUSTAKA

### *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

Aldreyn Asman Aboet<sup>1</sup>, Tinni Trihartini Maskoen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fellow Intensive Care, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

<sup>2</sup>Senior Consultant Intensive Care, Departemen Anesthesiology & Intensive Therapy, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

#### Abstrak

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah cedera paru akut difus inflamasi yang terjadi peningkatan permeabilitas vaskular paru dan kehilangan pengisian udara pada jaringan paru. Faktor predisposisi ARDS berupa pneumonia, sindrom sepsis (septicemia, sepsis berat, dan syok sepsis), *gastric aspiration* dan trauma multisistem. Tampilan klinis ARDS seperti onset akut, hipoksemia berat, dan infiltrate paru bilateral tanpa bukti-bukti kegagalan jantung kiri atau kelebihan cairan. Ventilasi mekanik dengan *low tidal – volume* ventilation berfungsi mengurangi cedera paru pada pasien dengan ARDS yang dikenal sebagai *lung protective ventilation* yaitu memberikan volume tidal yang rendah (6mL/kgBB) dan penggunaan *positive end-expiratory pressure* (PEEP). Ventilasi non mekanik adalah manajemen cairan dan kortikosteroid dosis tinggi. *Lung protective ventilation* pada ARDS berfungsi mengurangi kerusakan organ akibat ventilasi mekanik. Acute Respiratory Distress Syndrome akan tetap menjadi sumber utama dari morbiditas dan mortalitas di ICU.

**Kata Kunci :** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Kortikosteroid, Lung Protective Ventilation, Positive End-Expiratory Pressure (PEEP), Ventilasi non mekanik.

### **Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)**

#### Abstract

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is an Acute Diffuse Inflammatory Lung Injury, leading to increased pulmonary vascular permeability and loss of aerated lung tissue. Predisposing factors of ARDS such as pneumonia, sepsis syndrome, gastric aspiration and multisystem trauma. Clinical features of ARDS such as acute onset, severe hypoxemia, bilateral lung infiltrate with no evidence left heart failure or fluid overload. Mechanical ventilation with low tidal - volume ventilation beneficial to reduce lung injury in ARDS' patients is known as "lung protective ventilation" with provides a low tidal volume (6mL/kgBB) and usage positive end-expiratory pressure (PEEP). Non mechanical ventilation are fluid management and high dose of corticosteroid. Lung protective ventilation in ARDS serves to reduce organ damage due to mechanical ventilation. Acute Respiratory Distress Syndrome will remain a major source of morbidity and mortality in Intensive Care Unit.

**Keywords :** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Corticosteroid, Lung Protective Ventilation, Non Mechanical Ventilation, Positive End-Expiratory Pressure (PEEP).

---

**Korespondensi:** Aldreyn Asmat Aboet, dr., SpAn Rumah Sakit Haji Medan, Komplek Citra Garden Blok C10/22 Medan, Email aldreyn72@yahoo.co.id

## Pendahuluan

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 ARDS mempunyai kondisi atau penyakit yang secara langsung atau tidak langsung mencederai paru-parunya.<sup>1</sup> Adapun cedera langsung pada paru berupa pneumonia, aspirasi dari isi lambung dan komplikasi penggunaan ventilasi mekanik. Cedera tidak langsung pada paru-paru diakibatkan oleh kondisi sepsis, kondisi perdarahan hebat, kondisi transfusi masif, cedera pada dada atau kepala akibat hantaman keras, pankreatitis dan emboli lemak.<sup>1</sup>

Salah satu komplikasi ARDS adalah infeksi, hal ini terjadi ketika pasien berada di RS dan berbaring dalam waktu yang lama, sehingga dapat meningkatkan kejadian infeksi, seperti pneumonia, selain itu penggunaan ventilasi mekanik juga dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi paru. Penggunaan ventilasi mekanik juga dapat menimbulkan komplikasi pneumothoraks, dimana udara atau gas berkumpul di rongga diantara paru-paru, sehingga menyebabkan satu atau kedua paru kolaps. Komplikasi lain penggunaan ventilasi mekanik adalah terjadinya paru kaku (parut), yang menyebabkan sulitnya paru mengembang dan terisi udara. Saat pasien berbaring lama dapat meningkatkan risiko terbentuknya sumbatan darah di vena yang dalam di tubuh, kondisi ini disebut thrombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*). Thrombosis pada DVT dapat terlepas dan berjalan melalui aliran darah sehingga menyumbat aliran darah paru, keadaan ini disebut emboli paru.<sup>1</sup>

Pemeriksaan penunjang ARDS terdiri dari pemeriksaan initial seperti analisa gas darah arteri (penurunan PO<sub>2</sub>, penurunan P/F rasio), X ray dada (adanya penumpukan cairan di paru-paru), kultur darah, kultur sputum. Pemeriksaan lainnya seperti CT-Scan dada (adanya tumor), pemeriksaan echocardiografi (kondisi gagal jantung dapat menyebabkan edema paru yang menyerupai ARDS).<sup>1</sup>

## Patogenesis

Patologi dasar ARDS berhubungan dengan

beberapa proses imunologi yang melibatkan neutrofil, makrofag dan sel-sel dendrit yang mengakibatkan cedera jaringan paru. Inflamasi yang terjadi baik dari intraparu maupun ekstraparu akan memengaruhi epitel bronchial, makrofag alveolar dan endotel vaskular yang menyebabkan peningkatan cairan kaya protein dan masuk ke dalam alveoli sehingga terjadi hipoksemia karena gangguan pertukaran gas. Makrofag alveolar memegang peran penting untuk terjadinya inflamasi dari ARDS. Saat makrofag alveolar di rangsang maka akan menarik netrofil dan makrofag akan bergerak ke bagian paru yang cedera, sel-sel ini bergerak luas ke mediator mediator bioaktif, termasuk protease, oksigen reaktif, eicosanoid, fosfolipid dan sitokin yang menyebabkan respons inflamasi yang terus menerus.<sup>2</sup>

Efek dari mediator-mediator ini adalah merusak atau menyebabkan kematian sel distal khususnya sel epitel alviolar tipe 2. Sel-sel ini berfungsi untuk sintesis dan sekresi surfaktan paru yang merupakan zat penting yang berguna melapisi permukaan dalam paru sampai tekanan permukaan alveolar bagian dalam. Sel-sel tipe 2 juga aktif dalam transport ion untuk mengontrol cairan paru. Terjadinya inflamasi menyebabkan perubahan khas dari histologi fase eksudatif akut, hal ini menyebabkan terjadinya gangguan yang signifikan pada mekanik paru dan pertukaran gas.<sup>2</sup>

## Faktor Predisposisi dan Faktor Risiko

Faktor predisposisi ARDS dari beberapa penelitian berupa pneumonia, sindrom sepsis (septikemia, sepsis berat, dan syok sepsis), aspirasi lambung dan trauma multisistem.<sup>3,4</sup> Faktor predisposisi dari ARDS ada yang langsung mencederai paru dan tidak langsung mencederai paru.<sup>5</sup> Faktor risiko ARDS berupa riwayat penggunaan alkohol berlebih, obesitas dan adanya penyakit-penyakit kronis. Pasien yang menderita diabetes cenderung berisiko ARDS dibanding dengan yang tidak diabetes. Penentuan faktor risiko berguna untuk perkembangan penatalaksanaan ARDS.<sup>5</sup>

## Angka Kematian

Angka kematian pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan ARDS±40%, hal ini

**Tabel 1 Faktor Predisposisi ARDS**

Cedera Paru Langsung	Cedera Paru Tidak Langsung
Pneumonia	Sepsis Berat
Aspirasi Gaster	Tranfusi Darah
Trauma Paru	Trauma
Inhalasi Racun	Kardiopulmonari bypass
Hampir Tenggelam	Pankreatitis

Keterangan : Faktor predisposisi ARDS yang langsung dan tidak langsung mencederai paru

Sumber : Allan J Walkey, Ross Summer, Vu Ho and Philip Alkana. Acute Respiratory Distress Syndrome : epidemiology and management approaches. Clin epidemiol 2012 ; 4 : 159–69

berhubungan dengan derajat beratnya kondisi kekurangan oksigen. Meskipun kekurangan oksigen merupakan faktor risiko terjadinya kematian pada ARDS tetapi secara umum kematian disebabkan oleh kegagalan organ multisistem dan beratnya penyakit penyerta. Hanya sebagian kecil pasien ARDS yang meninggal akibat kegagalan pernafasan berat.<sup>5,6</sup>

#### Tampilan Klinis

Tampilan klinis ARDS berdasarkan kriteria Berlin 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 pada pasien yang tidak memiliki faktor risiko seperti trauma dan sepsis.<sup>5-7</sup>

#### Kriteria Diagnosis

Diagnosis ARDS masih menjadi tantangan hingga saat ini karena gambaran klinis ARDS

**Tabel 2 Proporsi Terjadinya ARDS Berdasarkan Faktor Predisposisi dan Risiko**

Faktor Predisposisi dan Risiko	Proporsi terjadinya ARDS
Syok	18%
Aspirasi	17%
Operasi Aorta	17%
Operasi Emergensi	17%
Operasi Jantung	10%
Abdomen Akut	9%
Trauma Kepala	9%
Pneumonia	8%
Obesitas (body mass index > 30)	1,75
Diabetes	0,5
Hipoalbuminemia	1,58
FIO <sub>2</sub> > 0,35	2,77
pH < 7,35	1,73
Tachypnea	1,99

Keterangan : Proporsi ARDS berdasarkan faktor predisposisi dan risiko

Sumber : Allan J Walkey, Ross Summer, Vu Ho and Philip Alkana. Acute Respiratory Distress Syndrome: epidemiology and management approaches. Clin epidemiol 2012 ; 4 : 159–69

**Tabel 3 Hubungann Derajat ARDS dengan Angka Kematian**

Derajat ARDS	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	Angka Kematian
Ringan	200–300 (27–40)	27%
Sedang	100–200 (13–27)	32%
Berat	<100 (<13)	45%

\*on PEEP 5+

Keterangan : Derajat ARDS dengan kematian

Sumber : Guidelines for managing ARDS. Guidelie on the management of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Adult ICU. JAMA, June 2012 – Vol 307, no 23

**Tabel 4 Tampilan Klinis ARDS Berdasarkan Kriteria Berlin**

Tampilan Klinis	Kriteria Berlin 2012
Onset	≤ 7 hari dari timbulnya gejala klinis
Kelainan Radiografi	Bilateral opasitas dari radiografi atau CT Scan, tidak sepenuhnya menjelaskan adanya efusi, atelektasis, atau nodul
Edema Paru yang disebabkan Non-Kardiogenik	Kegagalan respiratori tidak sepenuhnya menjelaskan adanya edema kardiogenik pulmonal atau kelebihan volume
Oxigenasi	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> dengan rasio ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O PEEP ARDS Ringan : 201 – 300 ARDS Sedang : 101– 200 ARDS Berat : <100
Kondisi Predisposisi	Jika tidak teridentifikasi maka dikeluarkan edema kardiogenik dengan pemeriksaan tambahan seperti ekokardiografi

Keterangan : Tampilan klinis ARDS berdasarkan kriteria berlin

Sumber : Allan J Walkey, Ross Summer, Vu Ho and Philip Alkana. Acute Respiratory Distress Syndrome : epidemiology and management approaches. Clin epidemiol 2012 ; 4 : 159–69

biasanya tidak spesifik. Salah satu metode yang dilakukan untuk membedakan ARDS dan edema paru kardiogenik adalah *bronchoalveolar lavage* (BAL). *Bronchoalveolar lavage* (BAL) adalah metode yang dapat diandalkan untuk membedakan ARDS dari edema paru kardiogenik. Prosedur ini menggunakan bronkoskopi serat optic fleksibel yang dimasukkan ke dalam salah satu segmen paru yang terlibat. Segmen paru dibilas dengan *saline isotonic*, cairan bilasan kemudian diperiksa untuk melihat keberadaan neutrofil dan protein. Neutrofil pada subjek normal hanya terdapat sebanyak kurang dari 5% dari seluruh sel yang terdapat pada cairan bilasan, dimana pada pasien ARDS dapat ditemukan hingga 80% sel neutrofil. Jumlah neutrofil yang rendah pada cairan bilasan

bisa digunakan untuk mengeksklusi diagnosis ARDS, sementara dapatan neutrofil yang tinggi dapat menyokong diagnosis ARDS. Cairan bilasan paru yang tinggi protein merupakan bukti terjadinya kondisi ARDS.<sup>5,8</sup>

### Penatalaksanaan Ventilasi Mekanik

Sebagian besar pasien ARDS akan terjadi kegagalan pernapasan yang cukup berat sehingga membutuhkan penatalaksanaan dengan menggunakan ventilasi mekanik. Namun kegunaan ventilasi mekanik dapat menyebabkan terjadinya cedera paru. Prinsip utama penatalaksanaan ARDS adalah untuk mengurangi

Tabel 5 Protokol untuk *Lung Protective Ventilation* pada ARDS

Stadium	Protokol Terapi
Stadium 1	1. Menghitung prediksi berat badan pasien (PBW) Pria : $PBW = 50 + [2,3 \times (\text{tinggi dalam inchi} - 60)]$ Perempuan : $PBW = 45,5 + [2,3 \times (\text{tinggi dalam inchi} - 60)]$ 2. Setting initial tidal volume ( $V_T$ ) pada 8 mL/kg PBW 3. Tambahkan PEEP 5 cm H <sub>2</sub> O 4. Pilih $FiO_2$ terendah yang mencapai $SpO_2$ 88 – 95% 5. Kurangi $V_T$ 1 mL/kg setiap 2 jam sampai $V_T = 6$ mL/kg
Stadium 2	1. Ketika $V_T = 6$ mL/kg ukur tekanan plateau (Ppl) 2. Jika $Ppl > 30$ cm H <sub>2</sub> O, turunkan $V_T$ 1 mL/kg hingga mencapai $Ppl < 30$ cm H <sub>2</sub> O atau $V_T = 4$ mL/kg
Stadium 3	1. Monitor gas darah arteri pada asidosis respiratori 2. Jika $pH = 7,15 - 7,30$ tingkatkan RR sampai $pH > 7,30$ atau $RR = 35$ bpm 3. Jika $pH < 7,15$ , tingkatkan RR sampai 35 bpm. Jika $pH$ masih $< 7,15$ tingkatkan $V_T$ 1 mL/kg hingga mencapai $pH > 7,15$
Target Optimal	$V_T = 6$ mL/kg, $Ppl \leq 30$ cm H <sub>2</sub> O, $SpO_2 = 88\% - 95\%$ $pH = 7,30 - 7,45$

Keterangan : Protokol penggunaan *lung protective ventilation*

Sumber : www.ardsnet.org

*ventilato-asociated lung injury (VALI)* seperti *low tidal – volume ventilation* dan *positive end – expiratory pressure (PEEP)*<sup>5</sup>

*Low tidal – volume ventilation* berfungsi untuk mengurangi cedera paru. Pasien yang diberikan *low lung volume* menghasilkan level plasma proinflamasi (sitokin dan interleukin) yang lebih rendah sehingga menyebabkan gangguan organ yang 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 ARDS.<sup>5</sup>

*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 atelektotrauma. Protokol untuk *lung protective ventilation* telah terbukti bermanfaat untuk menurunkan angka mortalitas pada ARDS. 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. Hal penting yang perlu diperhatikan adalah nilai *end-inspiratory plateau pressure (Ppl)*  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O.<sup>8</sup>

*Positive end – expiratory pressure (PEEP)* paling sedikit 5 cmH<sub>2</sub>O bertujuan untuk mencegah kolapsnya saluran udara kecil di akhir ekspirasi. Tujuannya untuk mencegah pembukaan dan penutupan berulang dari saluran udara kecil dan mengurangi risiko terjadinya atelektotrauma. Nilai PEEP tinggi ( $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O), dikaitkan dengan berkurangnya durasi ventilasi mekanik dan peningkatan *borderline survival* pada ARDS, tetapi hanya pada rasio  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg. Tetapi, nilai PEEP diatas 10 cmH<sub>2</sub>O tidak selalu digunakan kecuali adanya permasalahan sulitnya mempertahankan tekanan oksigen arteri. Situasi dimana kadar toksik O<sub>2</sub> yang diinhalasi ( $FiO_2 \geq 50\%$ ) dibutuhkan untuk menjaga target  $SpO_2$  88%–95%, kadar PEEP diatas 5 cm H<sub>2</sub>O dapat digunakan untuk memperbaiki oksigenasi arterial dan untuk mengurangi  $FiO_2$  ke kadar yang lebih aman. Namun perlu diperhatikan bahwa nilai PEEP yang tinggi dapat menurunkan *cardiac output*, sehingga dapat mengurangi penghantaran O<sub>2</sub> ke sistemik.<sup>5,9</sup>

### Ventilasi Non-Mekanik

Saat ini telah dipertimbangkan terapi ventilasi non-mekanik untuk penatalaksanaan ARDS. Manajemen cairan restriktif untuk mencegah akumulasi cairan di paru dan penggunaan

kortikosteroid dosis tinggi pada ARDS yang reaktif dilaporkan memberi keuntungan klinis pada beberapa penelitian yang telah dilakukan.<sup>5,10</sup> Manajemen cairan dibutuhkan untuk mengurangi waktu penggunaan ventilasi mekanik dan meningkatkan fungsi paru tanpa meningkatkan efek samping. Konsolidasi paru pada 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 ARDS. Studi klinis telah menunjukkan bahwa menghindari keseimbangan cairan positif pada pasien ARDS bisa menurunkan waktu pemakaian ventilasi mekanik dan menurunkan mortalitas.<sup>5,10</sup>

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 ICU lebih singkat. Terapi steroid saat ini hanya direkomendasikan pada kasus akut dan berat dari ARDS, dan ARDS reaktif. Kasus ARDS akut dan berat, didefinisikan sebagai  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg dengan PEEP 10  $\text{cmH}_2\text{O}$ . 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 diturunkan secara bertahap selama 14 hari berikutnya sampai akhirnya terapi dihentikan. Lima hari setelah pasien dapat diberikan obat-obatan secara peroral, dosis bisa diberikan secara tunggal peroral (sebagai prednisone atau prednisolone).<sup>5,11</sup>

Kondisi ARDS mempunyai fase fibrinoproliferatif yang mulai terjadi 7–14 hari setelah mulai onset dan akhirnya akan berakibat fibrosis paru yang irreversible.<sup>17</sup> Terapi steroid dosis tinggi yang dimulai pada awal fase perkembangan fibrinoproliferatif bisa membantu mencegah progresifitas menuju fibrosis paru. Kasus dimana ARDS tidak membaik setelah 7 hari direkomendasikan untuk menggunakan terapi steroid dosis tinggi, tetapi sebaiknya tidak mulai diberikan setelah 14 hari dari onset awal ARDS.

Jenis kortikostereoid 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.<sup>5,11</sup>

## Simpulan

Keuntungan menggunakan *lung protective ventilation* pada ARDS berfungsi mengurangi kerusakan organ akibat ventilasi mekanik. Kondisi ARDS merupakan penyumbang tingginya angka morbiditas dan mortalitas di ICU.

## Daftar Pustaka

1. National Heart, Lung, Blood Institute (US) Acute respiratory distress syndrome network [Internet]. 2010. Tersedia dari: [www.ardsnet.org/public/faqs](http://www.ardsnet.org/public/faqs)
2. SeungHye Han, Rama K, Mallampalli. The acute respiratory distress syndrome from mechanism to translation. *J Immunol*.2015; 194(11):5569.
3. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*.2012;122:2731–40.
4. Villar J, Blanco J, Anon JM, Blanch L, Ambros A, Kacmarek RM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensif Care Med*.2011;37:1932–41.
5. Walkey AJ, Summer R, Ho V, Alkana P. Acute respiratory distress syndrome :

- 
- epidemiology and management approaches. *Clin epidemiol.*2012;4:159–69.
6. Guidelines for managing ARDS. Guideline on the management of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in Adult ICU. *JAMA.*2012;307(23):1–4.
  7. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA.*2012;307:2526–33.
  8. Younsuck K. Update in acute respiratory distress syndrome *Intensif Care.*2014;2:2.
  9. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, dkk. Higher vs. lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA.*2010; 303:865–73.
  10. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, dkk. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.*2009;136:102–9.
  11. Marik PE, Meduri GU, Rocco PRM, Annane D. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.*2011;27:589–607.