

**Faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan oksigenasi
pada anak dengan ARDS**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan

Mencapai derajat sarjana S-2

Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik

Minat Utama MS-PPDS I Ilmu Kesehatan Anak



Diajukan oleh:

Abdul Chairy

08/278132/PKU/10344

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA**

2013

Tesis

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PERBAIKAN OKSIGENASI PADA ANAK DENGAN ARDS

dipersiapkan dan disusun oleh

ABDUL CHAIRY

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 18 Januari 2013

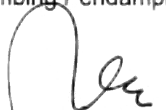
Susunan Dewan Penguji

Pembimbing Utama



dr. Endy Paryanto, MPH, Sp.A(K)

Pembimbing Pendamping I



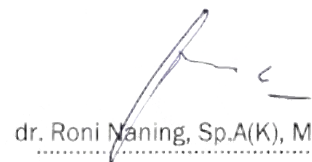
dr. Numaningsih, Sp.A(K)

Pembimbing Pendamping II

Anggota Dewan Penguji Lain



Prof. dr. Moch. Anwar, M.Med.Sc, Sp.OG(K)



dr. Roni Naning, Sp.A(K), M.Kes



Prof. Dr. dr. A. Samik Wahab, Sp.A(K)

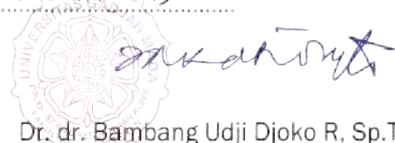
Tesis ini telah diterima sebagai salah satu persyaratan
Untuk memperoleh gelar Master of Science, Spesialis Ilmu Kesehatan Anak.....

Tanggal 3 Februari 2013



Prof. dr. Mohammad Juffrie, Ph.D, Sp.A(K)

Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak



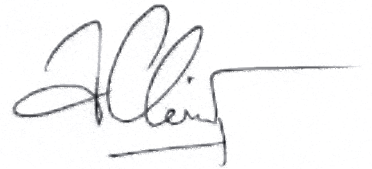
Dr. dr. Bambang Udji Djoko R, Sp.THT, M.Kes

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik

PERNYATAAN

Dengan ini kami menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan kami juga tidak terdapat karya atau pendapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka

Yogyakarta, Januari 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Abdul Chairy', with a horizontal line extending to the right.

Abdul Chairy

PRAKATA

Segala puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan oksigenasi pada anak dengan ARDS". Penyusunan tesis ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai derajat S-2 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Klinis Program Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

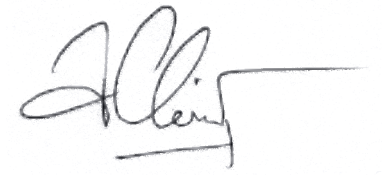
Dengan selesainya penyusunan tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat dr. Endy P. Prawirohartono MPH, SpA(K) dan dr. Nurnaningsih SpA(K) selaku pembimbing materi dan metodologi yang telah memberikan pengarahan dan saran-saran dalam penyusunan dan penulisan tesis dari awal hingga akhir.

Pada kesempatan ini kami juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Pasien dan keluarga yang ikut serta dalam penelitian ini.
2. Ketua pengelola Program Studi S-2 Ilmu Kedokteran Klinis FK UGM beserta pengelola dan seluruh staf pengajar.
3. Dekan Fakultas Kedokteran dan seluruh staf Ilmu Kedokteran Klinis Universitas Gadjah Mada.
4. Kepala Bagian, Ketua Program Studi dan seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UGM/RSUP Dr. Sardjito.
5. Istri, anak-anak, orangtua, keluarga, teman-teman dan semua pihak yang telah membantu dan mendukung dalam penyusunan usulan tesis ini.

Tesis ini masih memiliki banyak kekurangan. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat.

Yogyakarta, Januari 2013

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Alley', with a horizontal line extending to the right.

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Prakata	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Lampiran	x
Abstrak	xi
Daftar Singkatan	xiii

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang	1
B. Pertanyaan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
E. Keaslian Penelitian	4

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian	5
B. Patofisiologi	5
C. Etiologi	8
D. Epidemiologi	9
E. Gambaran Klinis dan Pemeriksaan Penunjang	10
F. Diagnosis	12
G. Tatalaksana	13
H. Landasan Teoretis	19

I. Kerangka Konseptual	20
J. Hipotesis Penelitian	20
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	21
B. Populasi Penelitian	21
C. Bahan dan Cara	21
D. Variabel, Cara Pengukuran dan Definisi Operasional	23
E. Analisis Statistik	25
F. Prosedur Penelitian	25
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
BAB IV. SIMPULAN DAN SARAN.....	38
DAFTAR PUSTAKA	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian tentang prognosis ARDS	4
Tabel 2. Penyakit-Penyakit yang dapat menyebabkan ARDS	8
Tabel 3. Perubahan histologi dan biokimia pada ARDS pulmonal dan ekstrapulmonal	9
Tabel 4. Skor PRISM III	25
Tabel 5. Frekuensi napas pada anak	29
Tabel 6. Karakteristik dasar subyek penelitian pada anak dengan ARDS	31
Tabel 7. Analisis regresi logistik univariat faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan PaO ₂ pada anak dengan ARDS	33
Tabel 8. Analisis regresi logistik multivariat faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan PaO ₂ pada anak dengan ARDS	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Alveoli normal dan mekanisme cedera pada alveolus yang mengalami ARDS	7
Gambar 2. Gambaran rontgen toraks serial pada pasien ARDS	11
Gambar 3. Gambaran CT-scan toraks pada pasien ARDS	12
Gambar 4. Landasan teoretis	19
Gambar 5. Kerangka konseptual.....	20
Gambar 6. Alur penelitian	30
Gambar 7. Grafik garis hemodinamik subyek penelitian	32

DAFTAR LAMPIRAN

Pernyataan persetujuan (<i>proxy consent</i>)	43
Lembar observasi subyek penelitian	44
Lembar informasi untuk responden	45
<i>Ethical clearance</i>	47

ABSTRAK

Pada pasien pediatrik, ARDS memiliki angka mortalitas yang tinggi sekitar 25% dan menyebabkan sekuele pada anak yang selamat seperti disfungsi paru obstruktif dan restriktif, kelemahan otot dan hipotrofi, masalah psikatri, inteligensia, dan memori. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor prognostik yang berhubungan dengan perbaikan oksigenasi pada anak dengan ARDS.

Kami melakukan penelitian kohort prospektif pada 20 anak usia 29 hari sampai dengan 18 tahun dengan ARDS yang menjalani manuver rekrutmen paru selama 1 jam di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kami melakukan analisis faktor-faktor prognostik beberapa variabel bebas dan menganalisis hubungannya dengan perbaikan oksigenasi dengan menggunakan analisis regresi logistik.

Tidak ada subyek yang mengalami gangguan hemodinamik dan hiperkapnea selama rekrutmen paru. Kami memasukkan 2 variabel ke dalam analisis multivariat yaitu jenis ARDS (OR 0,17; 95% CI 0,023-1,23, $P = 0,079$) dan derajat keparahan ARDS (OR 0,74; 95% CI 0,007-0,84, $P = 0,035$), namun hasil analisis menunjukkan ke 2 variabel bukan faktor prognostik yang bermakna (OR dan 95% CI masing-masing untuk jenis dan derajat keparahan 0,33; 0,009-1,41 dan 0,11; 0,009-3,25).

Simpulan dari penelitian ini adalah derajat keparahan ARDS dan jenis ARDS tidak mempengaruhi mempengaruhi perbaikan oksigenasi pada anak dengan ARDS.

Kata kunci : ARDS, perbaikan oksigenasi, anak

ABSTRACT

In pediatric patients, ARDS has high mortality rate approximately 25% as well as resulting in sequelae among surviving children such as restrictive and obstructive lung dysfunction, muscle weakness and hypotrophy, psychiatric, intelligence, and memory problems. The aim of the study is to identify prognostic factors related to oxygenation improvement in children with ARDS.

We conducted a prospective cohort study in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the Sardjito Hospital Yogyakarta. We included 20 children aged 29 days to 18 years who fulfilled ARDS criteria, undergone lung recruitment maneuver for 1 hour. We analyzed some prognostic factors associated with oxygenation improvement using logistic regression.

We found no significant hemodynamic changes and hypercapnea on all subjects during lung recruitment. We included two prognostic factors namely type of ARDS (OR 0,17 95% CI 0,023 to 1,23, P= 0,079) and severity of ARDS (RR 0.74, 95% CI 0.007 to 0.84) in multivariate analysis. However, the results showed no longer statistically significant (ORs and 95% CIs for type of ARDS and severity of ARDS were 0.33; 0.009 to 1.41 and 0.11; 0.009-3.25 respectively).

In summary, the severity and type of ARDS were not prognostic factors of oxygenation improvement in children with ARDS.

Keywords : ARDS, oxygenation improvement, children

DAFTAR SINGKATAN

AECC	: <i>American-European Consensus Conference</i>
ALI	: <i>acute lung injury</i>
APC	: <i>antigen presenting cells</i>
aPTT	: <i>activated partial thromboplastin time</i>
ARDS	: <i>acute respiratory distress syndrome</i>
BUN	: <i>blood urea nitrogen</i>
CPAP	: <i>continuous positive airway pressure</i>
CT-scan	: <i>computer tomography scan</i>
ECMO	: <i>extra corporeal membrane oxygenation</i>
ETT	: <i>endotracheal tube</i>
FiO ₂	: <i>fractional inspired oxygen</i>
HFO	: <i>high-frequency oscillator</i>
HR	: <i>hazard ratio</i>
HR	: <i>heart rate</i>
ICU	: <i>intensive care unit</i>
IL	: <i>interleukin</i>
INO	: <i>inhaled nitric oxide</i>
MAP	: <i>mean arterial pressure</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor-κB</i>
P-CMV	: <i>pressure controlled mandatory ventilation</i>
PAF	: <i>platelet activating factor</i>
PaO ₂	: <i>partial pressure arterial oxygen</i>
PCIS	: <i>pediatric critical illness score</i>
PEEP	: <i>positive end-expiratory pressure</i>
PICU	: <i>pediatric intensive care unit</i>
PIP	: <i>peak inspiratory pressure</i>
PPHN	: <i>persistent pulmonary hypertension of the newborn</i>

PRISM III : *Pediatric Risk of Mortality III*

PT : *prothrombin time*

RDS : *respiratory distress syndrome*

RR : *respiratory rate*

RSUP : Rumah Sakit Umum Pusat

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences, Statistical Product and Service Solutions*

TNF : *tumor necrotizing factor*

VILI : *ventilator-induced lung injury*

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) adalah suatu sindrom disfungsi parenkim paru akut yang tidak berkaitan dengan edema paru kardiogenik atau penyakit paru kronis, disertai onset mendadak berupa takipnea dan hipoksemia refrakter terhadap pemberian oksigen, adanya gambaran radiologis berupa bercak infiltrat difus, rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, dan penurunan *compliance* paru (Fiser, 1993). Berdasarkan etiologi, ARDS dibedakan menjadi pulmonal dan ekstrapulmonal. Penelitian pada pasien dewasa menunjukkan kekakuan paru dan kolaps alveoli lebih berat pada ARDS pulmonal dibandingkan dengan ARDS ekstrapulmonal (Gattinoni *et al.*, 1998). Hasil penelitian tersebut diperkuat oleh penelitian lain yang dilakukan Lim *et al.* (2003) dengan sampel yang lebih besar memperlihatkan peningkatan PaO_2 lebih tinggi dan perbaikan skor radiologis juga lebih baik pada ARDS ekstrapulmonal dibanding pulmonal.

Angka mortalitas ARDS pada anak masih cukup tinggi yaitu 25% (Dahlem *et al.*, 2003). Pada pasien ARDS yang selamat juga terdapat masalah berupa sekuel. Beberapa studi menunjukkan bahwa sebagian besar pasien mengalami gangguan fungsi organ-organ. Menurut Neff *et al.* (2003) separuh penderita ARDS yang selamat akan mengalami abnormalitas volume paru, 25 % mengalami gangguan fungsi paru obstruktif; dan 25 % yang lain mengalami gangguan fungsi paru restriktif. Selain gangguan pernapasan, peneliti lain juga melaporkan gangguan muskuloskeletal yang menetap, yaitu penurunan

kemampuan berjalan, hipotrofi dan kelemahan otot (Herridge *et al.*, 2003). Menurut Hopkins *et al.* (1999) ARDS menyebabkan gangguan psikiatri, 30% mengalami gangguan inteligensi dan 78% mengalami gangguan memori, perhatian dan konsentrasi pada jangka waktu 1 tahun setelah keluar dari rumah sakit.

Salah satu manajemen ARDS adalah dengan ventilasi mekanik. Pada ARDS, strategi ventilasi mekanik berbeda dengan penyakit yang lain, yaitu dengan manuver rekrutmen paru. Manuver rekrutmen paru bertujuan untuk merekrut alveoli yang kolaps sehingga dapat berfungsi kembali. Untuk merekrut alveoli pada anak dengan ARDS, strategi *lung protective* merupakan teknik yang terbukti efektif dan sudah banyak dilakukan pada anak (Prodhan dan Noviski, 2004; Carpenter, 2004). Penggunaan strategi *lung protective* (volume tidal rendah) telah terbukti menurunkan mortalitas ARDS pada anak dalam 10 tahun terakhir. Menurut Albuali *et al.* (2007) pada periode tahun 2000-2004 angka mortalitas ARDS menurun dibandingkan dengan 1988-1992 yaitu dari 35% menjadi 21% namun angka ini menunjukkan bahwa mortalitas masih tinggi.

Oleh karena itu dipikirkan ada faktor-faktor lain yang mempengaruhi perbaikan oksigenasi pada ARDS. Pada orang dewasa, penelitian prospektif di Taiwan dengan analisis multivariat menunjukkan bahwa *late-onset* ARDS, yaitu awitan ARDS setelah 48 jam hospitalisasi (OR 3,06 95%CI 1,41-6,63) dan ARDS yang disertai syok refrakter cairan pada 24 jam setelah awitan ARDS (OR 8,2 95% CI 3,39-19,79) merupakan faktor prognostik kematian (Liao *et al.*, 2009). Penelitian di China yang dilakukan pada 78 anak dengan ARDS menunjukkan median survival 8 hari dengan puncak mortalitas pada hari ke-3, dan faktor

prognostik mortalitas adalah usia (HR 3,924; 95% CI 1,52-10,14), penyebab ARDS (HR 1,817; 95% CI 1,04-3,19) dan *Pediatric Critical Illness Score* (PCIS) (HR 0,469; 95% CI 0,25-0,88) (Niu *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini akan dianalisis faktor-faktor yang berpengaruh terhadap perbaikan oksigenasi pada anak dengan ARDS. Luaran primer pada penelitian ini adalah perubahan PaO₂ pada anak dengan ARDS.

B. Pertanyaan penelitian

Apakah jenis ARDS, derajat keparahan ARDS, kortikosteroid, skor PRISM III, manuver rekrutmen paru memperbaiki oksigenasi pada anak dengan ARDS?

C. Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui apakah jenis ARDS, derajat keparahan ARDS, skor PRISM III, manuver rekrutmen paru memperbaiki oksigenasi pada anak dengan ARDS.

D. Manfaat penelitian

1. Memberikan gambaran tentang faktor-faktor yang memperbaiki oksigenasi pada anak dengan ARDS di RSUP Dr. Sardjito.
2. Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan untuk tatalaksana pasien anak dengan ARDS di PICU RSUP Dr. Sardjito.

E. Keaslian penelitian

Dari penelusuran pada *database* penelitian dengan Medline, PubMed dan Cochrane ada beberapa artikel mengenai prognosis mortalitas pada ARDS namun tidak ditemukan artikel mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan oksigenasi pada anak dengan ARDS. Beberapa penelitian tentang prognosis ARDS dicantumkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Penelitian tentang prognosis ARDS

Peneliti	Waktu	Tempat	Desain	Besar sampel	Hasil
1. Niu <i>et al.</i>	2011	China	Prospektif	78 pasien anak	median survival 8 hari, puncak mortalitas pada hari ke-3, dan faktor independen mortalitas adalah usia (HR 3,924; 95% CI 1,52-10,14), penyebab ARDS (HR 1,817; 95% CI 1,04-3,19) dan PCIS (HR 0,469; 95% CI 0,25-0,88)
2. Liao <i>et al.</i>	2009	Taiwan	Prospektif	172 pasien dewasa	Analisis multivariat: <i>late-onset</i> ARDS OR 3,06; 95% CI 1,41-6,63, P= 0,005 dan ARDS yang disertai syok refrakter cairan OR 8,2 (95% CI 3,39-19,79, P= 0,001) merupakan faktor prognostik kematian.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian

ARDS adalah suatu sindrom disfungsi parenkim paru akut dan memenuhi kriteria-kriteria berikut, yaitu tidak berkaitan dengan edema paru kardiogenik atau penyakit paru kronis, disertai onset mendadak takipnea dan hipoksemia refrakter terhadap pemberian oksigen, adanya gambaran radiologis berupa bercak infiltrat difus, rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, dan penurunan *compliance* paru (Fiser, 1993).

B. Patofisiologi

ARDS melewati 3 fase berdasarkan klinis, gambaran radiologis, dan histopatologis. Fase pertama adalah fase eksudatif, yang ditandai dengan penurunan *compliance* paru dan hipoksemia secara akut. Secara klinis dapat ditemukan takipnea dan hipokarbia dari pemeriksaan analisis gas darah. Fase berikutnya adalah fase fibroproliferatif, pada fase ini terjadi peningkatan *dead space* alveoli dan hipertensi pulmonal refrakter. Yang terakhir adalah fase resolusi, yaitu fase perbaikan epitel alveoli, peningkatan *compliance* secara bertahap dan membaiknya keadaan hipoksemia, serta kembalinya fungsi paru seperti keadaan semula (Ventre dan Arnold, 2008).

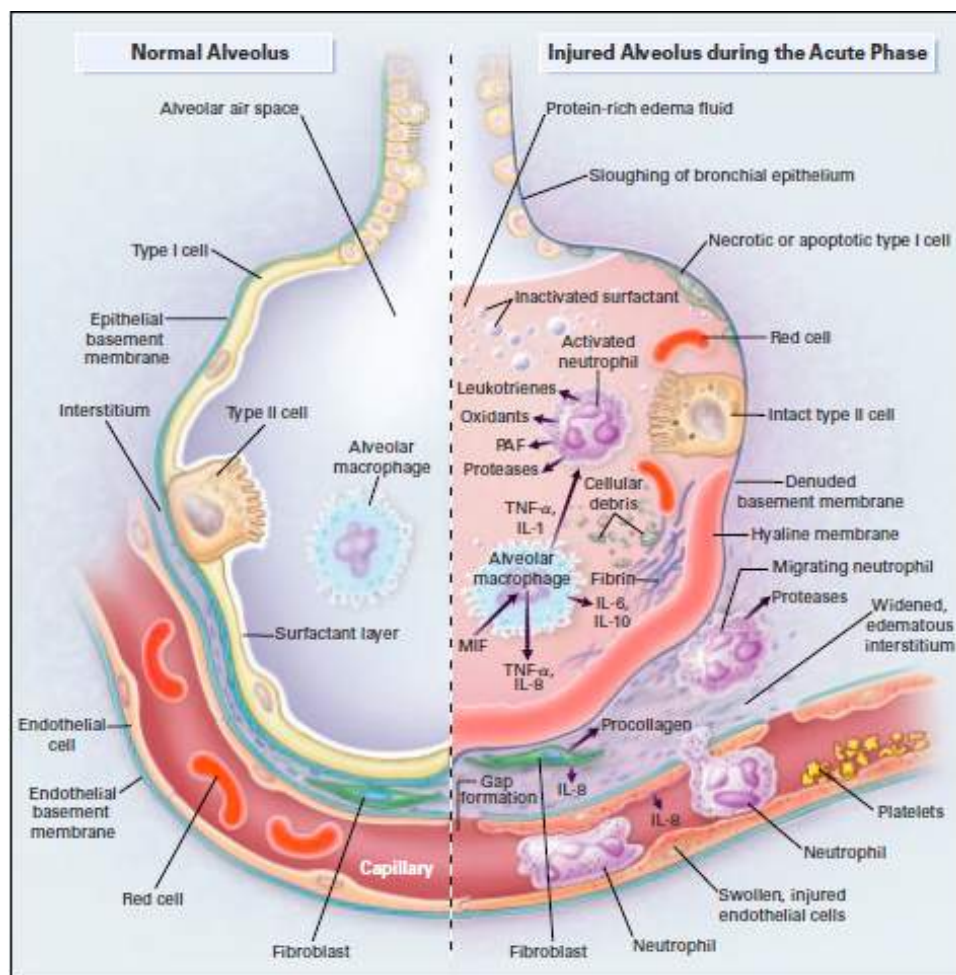
Di awal proses ARDS, *direct lung injury* menyebabkan kerusakan pada epitel alveoli, sedangkan *indirect lung injury* menyebabkan membukanya *tight junction* endotel. Kerusakan epitel dan membukanya *tight junction* endotel mengakibatkan alveoli terendam cairan karena secara fisiologis epitel memiliki

permeabilitas yang rendah sehingga berfungsi sebagai *barrier* cairan. Kerusakan epitel juga mengganggu pembersihan cairan dari alveoli ke pembuluh darah. Kerusakan pada sel epitel alveoli tipe 2 menyebabkan gangguan produksi dan perombakan surfaktan sehingga terjadi pembentukan membran hialin yang menyebabkan alveoli kolaps. Akibat kerusakan integritas epitel, bakteri dapat masuk ke dalam sirkulasi (Ware dan Matthay, 2000).

Kerusakan pada epitel dan endotel paru juga menyebabkan aktivasi respon imun. *Lung injury* menyebabkan aktivasi *antigen presenting cells* (APC), dalam hal ini adalah makrofag alveoli. Makrofag akan melepaskan TNF- α dan IL-1 yang berperan dalam aktivasi dan migrasi neutrofil. Neutrofil di dalam alveoli akan melepaskan leukotrien B₄, *platelet activating factor* (PAF), dan spesies O₂ reaktif. Spesies O₂ reaktif mengakibatkan bertambahnya kerusakan epitel alveoli dan memiliki kemampuan untuk meningkatkan regulasi *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) yaitu faktor transkripsi yang mengontrol ekspresi mediator proinflamasi dan menghambat apoptosis neutrofil (Ventre dan Arnold, 2008).

Makrofag juga menghasilkan IL-6 yang berperan untuk mengaktivasi jalur ekstrinsik sistem koagulasi dengan cara berinteraksi dengan faktor jaringan. Faktor jaringan terdapat pada permukaan makrofag dan endotel kapiler. Sistem kaskade koagulasi akan teraktivasi dan menghasilkan pembentukan fibrin. Fibrin dan agregasi trombosit akan membentuk mikrotrombi pada kapiler paru sehingga terjadi peningkatan resistensi vaskuler paru, pirau intrapulmonal dan hipertensi pulmonal (Ventre dan Arnold, 2008).

Dapat disimpulkan, patofisiologi ARDS melibatkan kerusakan epitel alveoli, defisiensi surfaktan, reaksi imunologis (peran sitokin, aktivasi komplemen, aktivasi makrofag dan migrasi neutrofil) yang menyebabkan gangguan *compliance* paru, kolaps alveoli, edema paru sehingga mengakibatkan gangguan ventilasi dan hipoksemia. Mekanisme cedera alveoli pada ARDS dapat dilihat pada Gambar 1. Apabila keadaan ini berlangsung terus menerus dapat berakhir pada kematian.



(Sumber: Ware dan Matthay, 2000)

Gambar 1. Alveoli normal dan mekanisme cedera pada alveolus yang mengalami ARDS.

C. Etiologi

Penyakit-penyakit yang dapat menimbulkan ARDS dibagi ke dalam 2 kelompok, yaitu pulmonal dan ekstrapulmonal. Masing-masing menyebabkan *direct injury* (ARDS pulmonal) dan *indirect injury* (ARDS ekstrapulmonal). Contoh penyakit-penyakit penyebab ARDS tercantum pada Tabel 2. Pembagian tersebut juga penting untuk membedakan mekanisme *injury* pada paru (Tabel 3). *Direct injury* menyebabkan kerusakan langsung pada epitel alveoli, sedangkan *indirect injury* disebabkan oleh penyakit sistemik yang melibatkan aktivasi sitokin proinflamasi sehingga *tight junction* endotel paru membuka menyebabkan edema intersisial paru.

Tabel 2. Penyakit-Penyakit yang dapat Menyebabkan ARDS

	Penyebab yang Sering	Penyebab yang Lebih Jarang
<i>Direct lung injury</i>	Pneumonia	Kontusio paru
	Aspirasi isi lambung	Emboli lemak
		<i>Near-drowning</i>
		Trauma inhalasi
		Edema paru reperfusi
<i>Indirect lung injury</i>	Sepsis	<i>Bypass</i> jantung-paru
	Trauma berat dengan transfusi multipel	Overdosis obat
		Pankreatitis akut
		Transfusi produk darah

(Sumber: Ware dan Matthay, 2000)

Tabel 3. Perubahan histologi dan biokimia pada ARDS pulmonal dan ekstrapulmonal

	ARDS pulmonal	ARDS ekstrapulmonal
Alveoli		
Epitel alveoli	Rusak ↑↑	Rusak
Sel tipe I dan II	Rusak ↑↑	Normal
Netrofil alveoli	Banyak	Jarang
Neutrofil apoptosis	Banyak	Jarang
Eksudat fibrin	Ada	Jarang
Kolaps alveoli	Meningkat ↑↑	Meningkat
Interleukin lokal	Banyak	Jarang
Rongga intersisial		
Edema intersisial	Tidak ada	Tinggi
Serat kolagen	Meningkat	Meningkat ↑↑
Serat elastis	Normal	Normal
Endotel kapiler	Normal	Rusak ↑↑
Darah		
Interleukin	Meningkat	Meningkat ↑↑
TNF- α	Meningkat	Meningkat ↑↑

(Sumber: Pelosi *et al.*, 2003)

D. Epidemiologi

Data epidemiologis ARDS, khususnya di Indonesia sulit didapat. Bahkan di negara-negara maju pun data epidemiologis ARDS masih berupa perkiraan. Pada tahun 1972, *National Institute of Health* (NIH) di Amerika Serikat memperkirakan insiden ARDS adalah 150.000 per tahun atau 75 per 100.000 penduduk. Sejak saat itu, angka ini sering digunakan untuk penelitian tanpa

dilakukan konfirmasi epidemiologi di populasi (Hudson dan Steinberg, 1997). Hal ini mungkin disebabkan karena ARDS tidak termasuk ke dalam masalah epidemiologis masyarakat sebagaimana penyakit-penyakit seperti diare, pneumonia, tuberkulosis, dan malnutrisi.

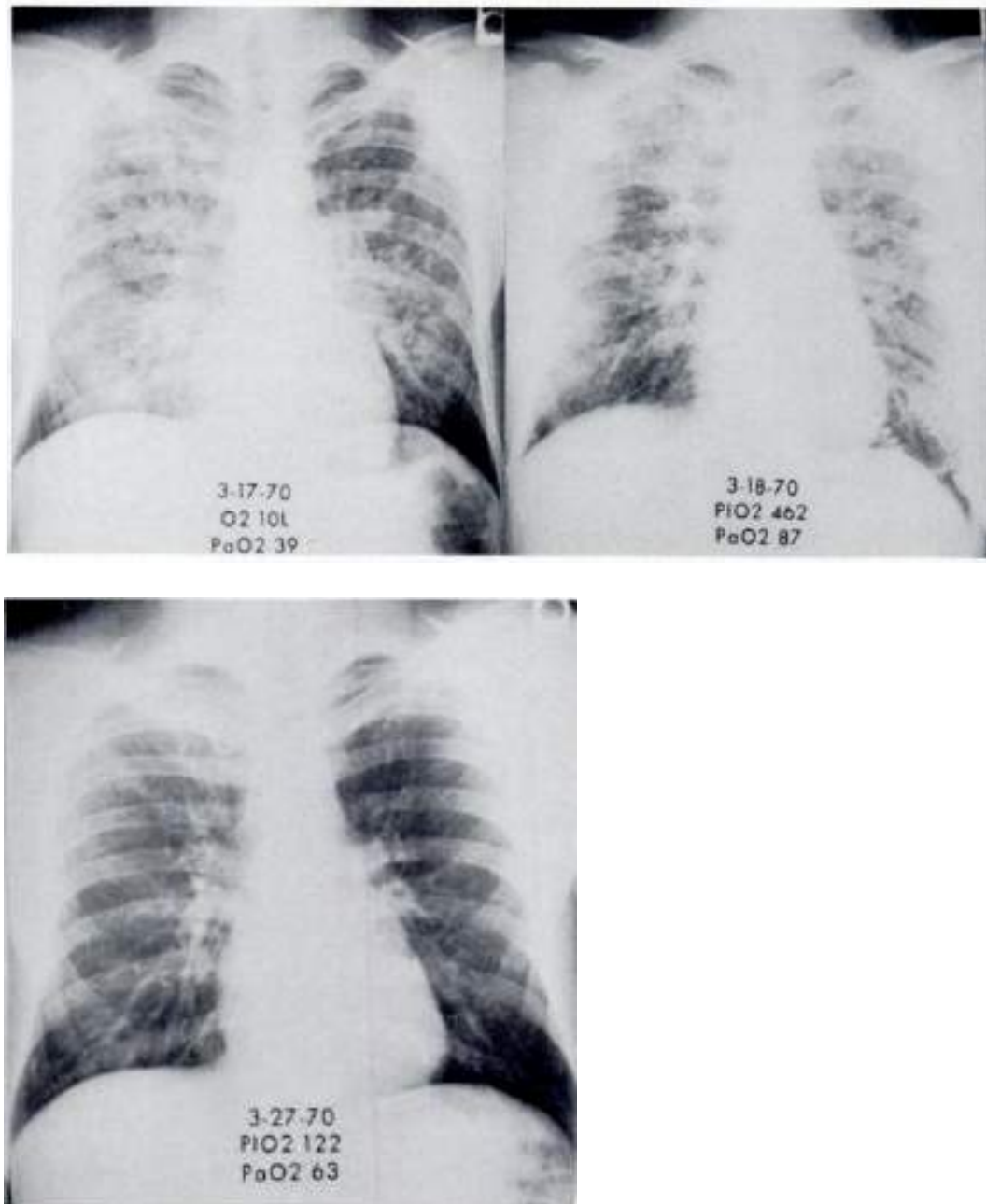
Suatu penelitian kohort prospektif pada populasi orang dewasa di King County, Washington, tahun 1999 yang melibatkan 21 rumah sakit di daerah tersebut menemukan bahwa insiden ALI berdasarkan kriteria *American-European Consensus Conference* (AECC) di daerah tersebut adalah 78,9 per 100.000 orang per tahun dengan angka mortalitas 38,5%. Namun pada kelompok usia lebih muda insiden semakin rendah. Sebagai contoh, pada kelompok usia 15-19 tahun insiden *acute lung injury* (ALI) 16 per 100.000 orang per tahun dengan angka mortalitas 24 % (Rubenfeld *et al.*, 2005). Sumber lain menyebutkan bahwa ARDS terjadi pada 1-4 % pasien yang dirawat di PICU di Amerika Serikat (Feng dan Steele, 2008).

Menurut Agarwal *et al.* (2006), di India utara insiden ARDS pulmonal adalah 68 % dan ARDS ekstrapulmonal 32 % dari seluruh ARDS pada pasien dewasa.

D. Gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang

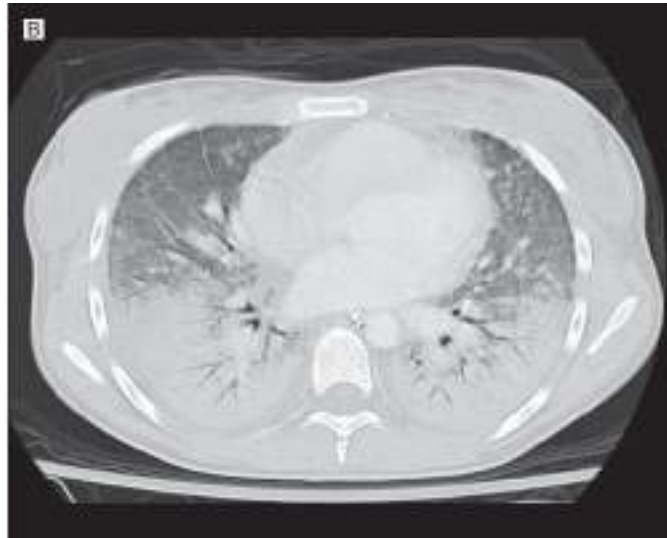
Hipokarbia sering menjadi tanda awal ARDS disertai takipnea karena kerja otot napas meningkat. Peningkatan kerja otot napas juga untuk meningkatkan tekanan transpulmonal untuk menjaga alveoli agar tidak kolaps. Makin lama otot napas akan mengalami kelelahan sehingga PaCO_2 akan

meningkat. Hipoksemia juga memburuk secara cepat. Pada auskultasi dapat terdengar ronki basah pada area yang mengalami kolaps atau kongesti alveoli.



(Sumber: Petty dan Asbaugh, 1971)

Gambar 2. Gambaran rontgen toraks serial pada pasien ARDS.



(Sumber: Fan *et al.*, 2005)

Gambar 3. Gambaran *CT-scan* toraks pada pasien ARDS.

Pada tahap awal ARDS, gambaran radiologis menunjukkan infiltrat difus pada alveoli dan *air bronchogram*, yang dapat disertai dengan efusi pleura dan atelektasis luas. Gambaran jantung masih normal. Pada fase fibrosis terlihat bayangan radioopak retikular yang jelas. Gambaran *CT-scan* toraks memperlihatkan konsolidasi paru terjadi sesuai dengan sumbu gravitasi dan aliran darah pulmonal lebih banyak ke bagian dorsal paru (Ventre dan Arnold, 2008).

E. Diagnosis

Sebelum tahun 1994, terdapat keanekaragaman kriteria diagnosis ARDS. Hal ini mengakibatkan kesulitan untuk meneliti ARDS. Pada tahun 1994, AECC membuat suatu konsensus kriteria diagnosis ARDS, yaitu onset akut, rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pada ALI ≤ 300 dan pada ARDS ≤ 200 , ditemukan infiltrat bilateral

pada pemeriksaan rontgen thorax AP atau PA, tekanan arteri pulmonal ≤ 18 mmHg bila atau tidak ada bukti klinis adanya hipertensi atrium kiri.

Derajat keparahan ARDS dikatakan berat jika rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$. Semakin berat derajat keparahan maka semakin berat pula kolaps alveoli yang terjadi sehingga rekrutmen paru juga lebih sulit untuk dilakukan. Namun pada studi retrospektif ARDS pada pasien dewasa menunjukkan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ bukan merupakan faktor prognostik kematian pada ARDS (Ando *et al.*, 2010).

PaO_2 awal juga merupakan salah satu komponen pada skor prediktor mortalitas anak di PICU. Pada anak ada beberapa skor yang digunakan salah satunya adalah *Pediatric Risk for Mortality III* (PRISM III). Menurut Tan *et al.* (1998) anak dengan skor PRISM III > 8 memiliki mortalitas 15,8 kali lebih tinggi (95% CI 3,3-38,3). Penelitian prognosis di Cina pada anak dengan ARDS mendapatkan *Pediatric Critical Illness Score* (PCIS) (*hazard ratio* (HR) 0,47; 95% CI 0,25-0,88 merupakan faktor independen untuk terjadinya kematian (Niu *et al.*, 2011)

F. Tatalaksana

1. Strategi ventilasi mekanik

- a. Strategi ventilasi mekanik protektif (*lung protective*) atau ventilasi volume tidal rendah (*low-tidal volume ventilation*)

Strategi ini adalah dengan mengatur volume tidal rendah (6 ml/kg) dengan *positive-end expiratory pressure* (PEEP) lebih tinggi. Tujuannya adalah untuk mencegah terjadinya kolaps alveoli dan overdistensi. Namun

dalam pelaksanaannya strategi *lung protective* menimbulkan masalah, yaitu terjadi rekrutmen atelektasis sementara yang diikuti dengan derekrutmen yang terjadi secara berulang-ulang. Hal ini diduga menyebabkan *ventilator-induced lung injury* (VILI). Beberapa penelitian pada orang dewasa menunjukkan penurunan angka mortalitas ARDS. Penelitian terbesar oleh *ARDS Network* tahun 2000 pada 861 pasien dewasa, memperlihatkan kelompok dengan strategi ventilasi mekanik *lung protective* memiliki angka mortalitas lebih rendah (31% vs 39,8%, $P = 0,007$). Penelitian pada anak belum pernah dilakukan walaupun strategi ventilasi mekanik tersebut sudah diterapkan banyak negara, termasuk Indonesia. Rumah Sakit Anak Massachussets di Boston, Amerika Serikat, mempraktekkan strategi *lung protective* dengan volume tidal 4-6 ml/kg dan *peak inspiratory pressure* (PIP) dipertahankan di bawah 30 cmH₂O dengan FiO₂ 45% (Prodhan dan Noviski, 2004).

b. Manuver rekrutmen paru

Manuver ini adalah modifikasi dari strategi ventilasi mekanik *lung protective/low tidal volume*. Prinsipnya sebelum melakukan *lung protective/low tidal volume* dilakukan manuver rekrutmen untuk membuka alveoli yang kolaps. Misalnya dengan menggunakan *continuous positive airway pressure* (CPAP) dengan tekanan tinggi selama 40 detik untuk merekrut alveoli. CPAP dapat diulang secara intermiten sesuai kondisi pasien. Selain dengan CPAP, dapat juga diberikan tekanan *plateau* yang tinggi (*sigh*) 45 cm H₂O selama 3 kali berturut-turut tiap menit

(Pelosi *et al.*, 1999). Penelitian metode ini pada anak masih sangat terbatas, namun beberapa PICU sudah melakukannya dengan mengekstrapolasi manuver rekrutmen paru pasien dewasa. Di Rumah Sakit Anak Massachussets di Boston, Amerika Serikat, mempraktekan manuver rekrutmen paru dengan menggunakan CPAP 20 cmH₂O di atas PEEP selama 30-45 detik yang dilakukan 2 kali atau lebih dalam sehari (Prodhan dan Noviski, 2004). Penelitian pada anak yang kami temukan adalah penelitian observasional tanpa kontrol oleh Duff *et al.* (2007), dengan menggunakan manuver rekrutmen paru CPAP 30-40 cmH₂O selama 20 detik setelah *suction*, diskoneksi ventilator, hipoksemia atau secara rutin tiap 12 jam. Penelitian menunjukkan bahwa prosedur ini aman dilakukan pada anak dengan parameter tekanan darah, frekuensi nadi dan saturasi oksigen tidak ada perubahan signifikan.

Di samping dampak positif tersebut di atas, pendekatan ventilasi mekanik dengan PEEP tinggi dapat mengakibatkan gangguan hemodinamik. PEEP tinggi meningkatkan tekanan intratorakal yang sangat berpengaruh pada penurunan *venous return* ke jantung. Pada anak dengan fungsi jantung normal, hal ini dapat diatasi dengan pemberian cairan kristaloid atau koloid (Heulit *et al.*, 2008).

c. Ventilasi *high-frequency oscillator* (HFO)

Ventilator konvensional memiliki beberapa efek yang tidak menguntungkan pasien ARDS, antara lain adalah tekanan jalan napas yang tinggi, penurunan hemodinamik akibat penekanan pada vena cava dan kebocoran udara. Pada tahun 1970-an ventilator HFO dibuat untuk

meminimalkan efek tersebut. Prinsip kerja ventilator HFO adalah memberikan frekuensi napas yang sangat tinggi (hingga 2.400 kali per menit) dan volume tidal rendah 1-3 ml/kg. Penelitian dengan membandingkan ventilasi HFO dan ventilasi konvensional menunjukkan efek yang cukup baik pada anak dengan ARDS, luaran angka mortalitas 30 hari lebih rendah (RR 0,83, CI 95% 0,43-1,62); durasi pemakaian ventilator lebih pendek, dan penggunaan oksigen setelah 30 hari lebih rendah (RR 0,36, CI 95% 0,14-0,93) (Arnold *et al.*, 1994)

2. Manajemen ajuvan ventilasi mekanik

a. Vasodilator inhalasi *nitric oxide* (INO)

Nitric oxide (NO) merupakan vasodilator alamiah yang dibentuk oleh endotel pembuluh darah, bersama dengan *cyclic guanine monophosphate* cGMP berperan dalam relaksasi pembuluh darah. Pada ARDS terjadi peningkatan resistensi vaskular paru akibat mikrotrombi pada kapiler paru. INO diharapkan dapat melebarkan kapiler-kapiler paru sehingga proses ventilasi akan lebih baik. *Review* sistematis terhadap sejumlah penelitian INO dalam berbagai dosis, menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan angka mortalitas (RR 0,98 95% CI 0,66-1,44) (Sokol *et al.*, 2003)

b. Posisi tengkurap (*prone position*)

Memposisikan pasien tengkurap didasari oleh temuan bahwa konsolidasi paru yang terjadi pada ARDS sesuai dengan sumbu gravitasi dan aliran darah pulmonal lebih banyak ke bagian dorsal paru. Pada suatu penelitian uji klinis acak terkendali, *multicenter*, pada 102 anak, kelompok intervensi diposisikan

tengkurap selama 20 jam sehari selama 7 hari. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan hari bebas ventilator dalam 28 hari (*mean* 15,8 ± 8,5 hari vs. 15,6 ± 8,6 hari, $P = 0,91$) dan angka mortalitas sama pada kedua kelompok yaitu 8% (RR 0,98 95% CI 0,26 -3,71) (Curley *et al.*, 2005)

c. Kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid dapat memberikan efek anti inflamasi dengan menekan ekspresi gen sitokin proinflamasi dan meningkatkan ekspresi gen anti inflamasi, seperti IL-10. Uji klinis acak terkendali pemakaian metilprednisolon pada ARDS persisten menghasilkan angka mortalitas 60 hari yang tidak berbeda bermakna (29,2% vs. 29,6%, $P = 1,0$). Namun pada kelompok metilprednisolon, angka kejadian syok dan pneumonia lebih rendah. Penggunaan kortikosteroid secara rutin tidak direkomendasikan dan penggunaan kortikosteroid 2 minggu setelah onset ARDS dapat meningkatkan angka mortalitas (NHLBI ARDS Network, 2006).

d. Surfaktan

Pemberian surfaktan coba dilakukan setelah diketahui pada ARDS terjadi defisiensi surfaktan. Terapi ini juga berhasil dalam tatalaksana *respiratory distress syndrome* (RDS) pada bayi prematur, walaupun mekanismenya berbeda. Penggunaan surfaktan aerosol pada orang dewasa tidak efektif dalam menurunkan angka mortalitas (Anzueto *et al.*, 1996). Namun bila diberikan dengan cara intratrakeal menunjukkan hasil yang cukup baik, penelitian uji klinis acak terkendali, *multi-center*, pada 448 orang dewasa dengan ARDS menghasilkan perbaikan oksigenisasi lebih besar pada

kelompok surfaktan, walaupun angka mortalitas tidak berbeda secara signifikan (Spragg *et al.*, 2004). Uji klinis acak terkendali, *multi-center*, terkontrol dengan plasebo pada 153 anak dengan menggunakan surfaktan protein spesifik B menunjukkan angka mortalitas lebih rendah (19% vs 36%, $P = 0,03$) dan oksigenisasi yang lebih baik pada kelompok surfaktan.

e. *Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*

ECMO telah terbukti menurunkan mortalitas *persistent pulmonary hypertension of newborn* (PPHN), dengan tingkat keberhasilan 77%. Namun pada ARDS, ternyata angka keberhasilan lebih rendah, yaitu 40-50%. Hal ini mungkin karena pasien-pasien ARDS yang mengalami kegagalan manajemen ventilasi mekanik lebih heterogen. Dengan berkembangnya strategi ventilasi mekanik *lung protective* dan manuver rekrutmen paru, indikasi penggunaan ECMO pada anak dengan ARDS semakin terbatas (Ventre dan Arnold, 2008).

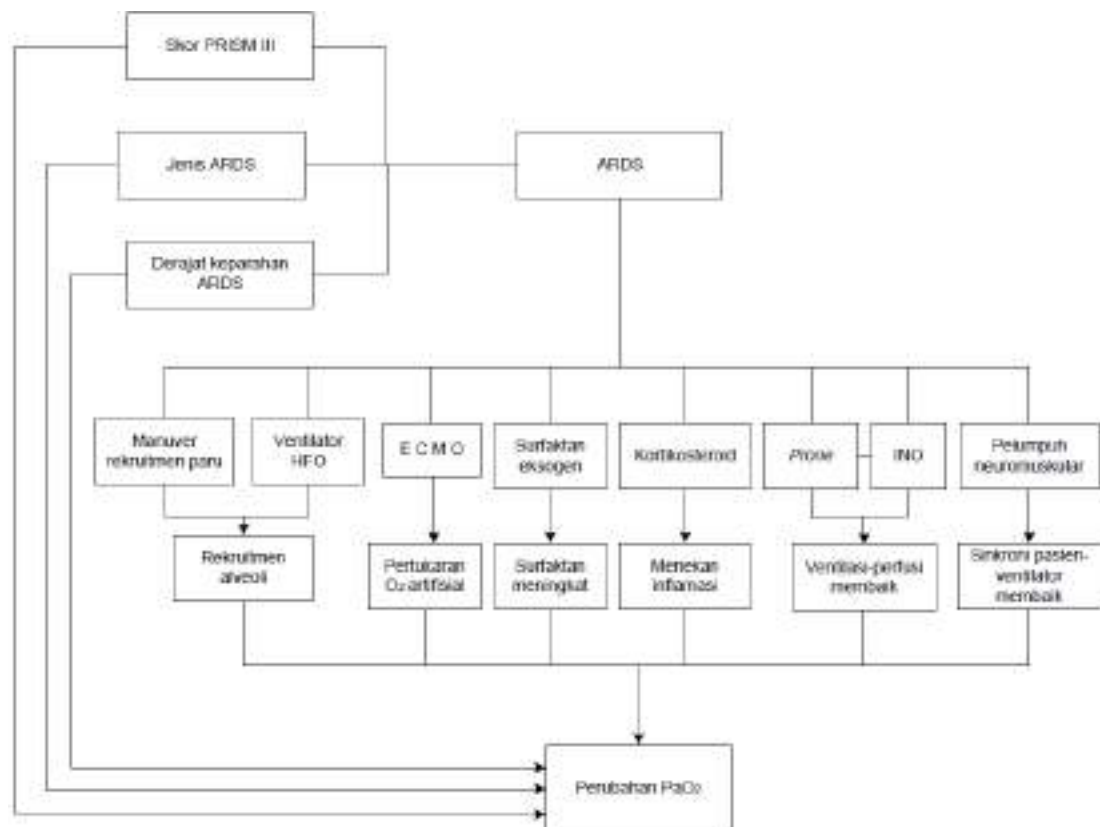
f. Pemberian obat pelumpuh neuromuskular

Pemberian obat pelumpuh neuromuskular membantu untuk meningkatkan sinkronitas antara pasien dengan ventilator sehingga dapat memperbaiki oksigenasi pada pasien apabila dengan sedasi saja pasien tidak bernapas secara sinkron dengan ventilator. Belum ada bukti dari uji klinis pada anak untuk penggunaan pelumpuh neuromuskular, namun pada orang dewasa pemberian cisatracurium selama 48 jam pertama memiliki HR = 0,68 (95% CI 0,48-0,98) untuk kematian pada 90 hari dibandingkan plasebo. Untuk angka mortalitas pada 28 hari juga lebih rendah pada kelompok

cisatracurium yaitu 23,7% (95% CI 18,1-30,5) dibandingkan plasebo 33,3% (95% CI 16,5-40,9).

G. Landasan teoretis

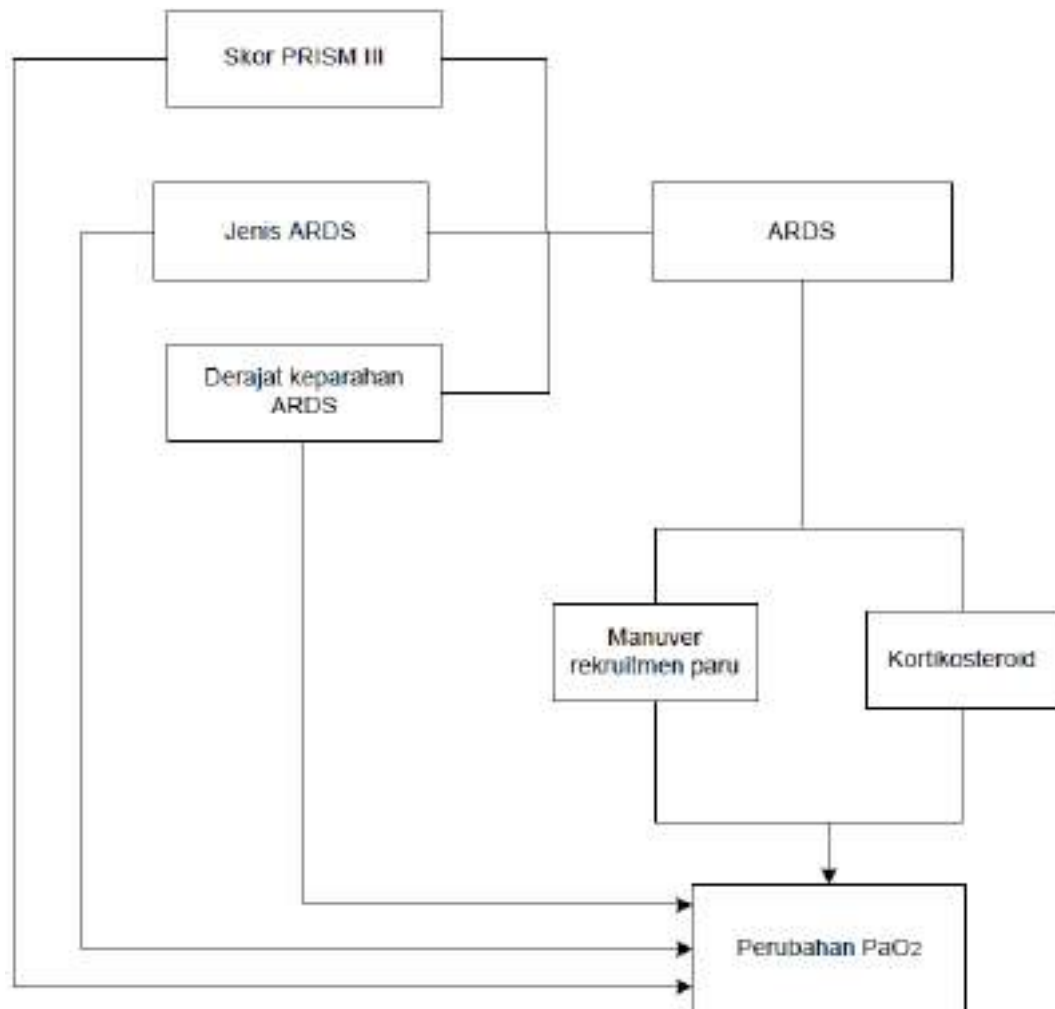
Landasan teoretis penelitian ini terlihat dalam Gambar 4.



Gambar 4. Landasan teoretis

G. Kerangka konseptual

Kerangka konseptual penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Kerangka konseptual

G. Hipotesis penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah jenis ARDS, derajat keparahan ARDS, kortikosteroid, skor PRISM III, manuver rekrutmen paru merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan PaO₂ pada ARDS.

BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancangan peneltian

Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif dengan menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan PaO_2 secara univariat dan multivariat.

B. Populasi penelitian

Populasi target adalah anak-anak yang berumur antara 29 hari sampai dengan 18 tahun dengan ARDS. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah anak berumur antara 29 hari sampai dengan 18 tahun dengan ARDS yang dirawat di PICU RSUP Dr. Sardjito sejak Juli 2012 sampai dengan Mei 2012.

C. Bahan dan cara

1. Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di PICU RSUP Dr. Sardjito dari bulan Juli 2012 sampai November 2012.

2. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah anak yang dirawat di PICU RSUP Dr. Sardjito yang memenuhi kriteria ARDS, yaitu penurunan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ secara akut, masih fase awal yaitu < 36 jam, dan bukan disebabkan oleh penyakit jantung, dan orangtua pasien atau wali bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani *proxy consent*.

3. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien-pasien dengan penyakit yang mempengaruhi *compliance* paru yaitu penyakit neuromuskular yang dapat mempengaruhi *compliance* dinding dada, penyakit paru kronis seperti adalah displasia bronkopulmonal, pneumothorax yang mengakibatkan kebocoran udara pada proses ventilasi paru, bulla/bleb pada paru yang terlihat pada rontgen toraks, keadaan hemodinamik tidak stabil setelah dilakukan pemberian cairan dan obat-obat inotropik yang adekuat. Manuver rekrutmen paru dapat menyebabkan bulla pada paru tersebut pecah akibat tekanan ventilasi positif yang tinggi, sehingga tindakan tersebut dapat menimbulkan *harm* pada pasien. Pemberian PEEP yang tinggi akan memperburuk kondisi hemodinamik yang tidak stabil

4. Teknik pengambilan dan perhitungan besar sampel

Teknik pengambilan sampel dengan cara *consecutive sampling* sampai besar sampel terpenuhi. Perhitungan besar sampel menggunakan rumus untuk uji hipotesis 2 proporsi sebagai berikut.

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan :

$n_1 = n_2$: besar sampel masing-masing pada kelompok

p_1 : proporsi perbaikan oksigenasi pada pasien ARDS yang memiliki faktor prognostik

p_2 : proporsi perbaikan oksigenasi pada pasien ARDS yang tidak memiliki faktor prognostik

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$Z_{\alpha/2}$: nilai Z untuk α 0.05 dengan tingkat kepercayaan 95% sebesar 1.96

Z_{β} : nilai Z untuk β 20% dengan power 80% sebesar 0.842

Karena tidak ada penelitian sebelumnya yang memiliki luaran proporsi perbaikan oksigenasi maka digunakan penilaian klinis untuk perbaikan oksigenasi pada kelompok ARDS dengan faktor prognostik memiliki proporsi 80% dan yang tidak memiliki faktor prognostik memiliki proporsi 40%. Maka didapat besar sampel penelitian dengan perhitungan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} n_1 = n_2 &= \frac{(1,96 \sqrt{2(1,2)(1-0,4)} + 0,842 \sqrt{0,8(1-0,8) + 0,4(1-0,4)})^2}{(0,8-0,4)^2} \\ &= \frac{(1,36 + 0,53)^2}{0,16} = 22 \end{aligned}$$

Jadi besar sampel minimal tiap kelompok variabel bebas adalah 22.

D. Variabel, cara pengukuran dan definisi operasional

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ARDS, derajat keparahan ARDS, kortikosteroid, skor PRISM III dan manuver rekrutmen paru. Variabel tergantung adalah perubahan tekanan parsial oksigen (PaO_2).

ARDS adalah pasien yang memenuhi kriteria ARDS pada kriteria inklusi dan dikategorikan menjadi ARDS pulmonal dan ekstrapulmonal (skala nominal). ARDS pulmonal ditetapkan apabila subyek sebelumnya didiagnosis sebagai

pneumonia, aspirasi, kontusio paru, *near-drowning*, trauma inhalasi, emboli paru, edema reperfusi. ARDS ekstrapulmonal ditetapkan apabila subyek sebelumnya didiagnosis sebagai sepsis, keganasan, trauma berat dengan transfusi multipel, luka bakar, overdosis obat, pankreatitis akut, transfusi produk darah, lupus eritematosus sistemik.

Derajat keparahan ARDS adalah rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ saat terdiagnosis ARDS, dikategorikan menjadi berat jika rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ dan tidak berat jika rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$ (skala ordinal).

Kortikosteroid adalah pemberian obat golongan kortikosteroid intravena dengan dosis berapapun, dikategorikan menjadi ya dan tidak (skala nominal).

Skor PRISM III adalah penilaian skor mortalitas dengan menggunakan parameter klinis dan laboratoris sesuai pada Tabel 4. Dikategorikan menjadi skor < 8 dan skor > 8 (skala ordinal).

Tabel 4. Skor PRISM III

Parameter	Keterangan	Keterangan	
Tanda-tanda vital kardio- vaskuler dan neurologis			
Tekanan darah sistolik	Skor = 3	Skor = 7	
Bayi	45 - 65	<45	
Anak	55 - 75	<55	
Remaja	65 - 85	<65	
Suhu tubuh	Skor = 3		
	<33°C atau >40°C		
Status mental	Skor = 5		
	stupor/koma atau GCS <8		
Frekwensi nadi (per menit)	Skor = 3		
Neonatus/bayi	215 - 225	Skor = 4	
Anak	185 - 205	>225	
Remaja	145 - 155	> 205	
Refleks pupil	Skor = 7	>155	
	Terfiksir unilateral	Skor = 11	
		Terfiksir bilateral	
Analisis gas darah			
asidosis (pH atau	Skor = 2		
CO ₂ total	7 - 7.28	Skor = 6	
PCO ₂	5 - 16.9	< 7	
Alkalosis: TCO ₂ (mmol/L)	Skor = 4	< 5	
	>34		
PaO ₂	42-49		
Pemeriksaan kimia		< 42	
Glukosa	Skor = 2		
	> 200 mg/dL		
Kalium (mmol/L)	Skor = 3		
	> 6.9		
BUN	Skor = 3		
	> 14.9 mg/dL		
Kreatinin			
Bayi/anak	> 0.9 mg/dL		
Remaja	> 1.3 mg/dL		
Pemeriksaan hematologi			
Angka leukosit	Skor = 4		
(jumlah sel/mm ³)	< 3,000		
Angka trombosit	Skor = 2		
(jumlah sel/mm ³)	100,000 – 200,000	Skor = 4	Skor = 5
PT atau aPTT	Skor = 3	50,000-100,000	<50,000
	PT >22 detik atau aPTT >57 detik		

(Sumber: Ventre dan Arnold, 2008)

Manuver rekrutmen paru adalah pengaturan ventilator mekanik dengan langkah sebagai berikut.

- a) Dilakukan penghisapan (*suction*) lewat *endotracheal tube* (ETT).

- b) Mode ventilator *pressure controlled mandatory ventilation* (P-CMV), FiO_2 100%, rasio inspirasi : ekspirasi 1 : 1-1,5 .
- c) Tekanan disesuaikan untuk mencapai target volume tidal 5-7 ml/kgBB dan tekanan plateau dipertahankan di bawah 30-35 cmH₂O, berat badan yang digunakan adalah berat ideal (ARDSnet, 2000) yaitu nilai mean pada kurva Z-score dari WHO. RR diatur sesuai dengan frekuensi napas fisiologis sesuai usia anak (Tabel 7).
- d) Pengaturan PEEP awal 5 cmH₂O, kemudian dinaikkan 1 cmH₂O tiap 15 menit hingga tercapai PaO_2 terbaik.

Dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu PEEP <9 cmH₂O dan 9 cmH₂O (skala ordinal)

Perubahan PaO_2 adalah selisih tekanan oksigen terbaik sesudah dan sebelum mendapat manuver rekrutmen paru. Setelah didapatkan data perubahan PaO_2 , data tersebut diklasifikasikan menjadi 2 kelompok quantil yaitu tidak adekuat dan adekuat (skala ordinal). PaO_2 diukur saat diagnosis ARDS ditegakkan, kemudian diukur secara serial pada menit 0, 30, 60. PaO_2 diukur dengan alat *immediate response mobile analysis system* (IRMA[®]) dengan *cartridge blood gas analysis* (BGA) untuk mengukur gas darah secara cepat, karena menggunakan sampel darah kapiler. Alat ini diproduksi oleh Diametrics Inc.[®], St. Paul, Minnesota, AS dan memiliki akurasi yang baik dibandingkan dengan alat yang menjadi *benchmark* (Wahr *et al.*, 1996).

E. Analisis statistik

Untuk menganalisis luaran primer pada penelitian ini digunakan analisis regresi logistik univariat dilakukan untuk mencari *odds ratio* (OR) dan untuk melihat presisi penelitian dihitung 95% *confidence interval* dari tiap variabel bebas. Variabel bebas yang mempunyai nilai $P < 0,25$ pada analisis univariat dilanjutkan dengan analisis multivariat untuk mengidentifikasi hubungan variabel bebas dengan perubahan PaO_2 . Semua analisis statistik pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *software IBM® Statistical Package for the Social Sciences, Statistical Product and Service Solutions (SPSS)®* versi 20, untuk Macintosh.

E. Prosedur penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Medis dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Dilakukan seleksi subyek penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Semua subyek penelitian ditentukan dinilai skor PRISM III (Tabel 4) dalam 24 jam pertama dan semua dalam posisi terlentang lalu diberikan obat sedasi midazolam 0.1-0.2 mg/kg IV. Untuk memantau hemodinamik pasien maka semua subyek dipantau denyut *A. dorsalis pedis*, *capillary refill time* (CRT), frekuensi detak jantung (HR), saturasi oksigen (SpO_2), tekanan darah non invasif, dan *mean arterial pressure* (MAP). ETT yang digunakan adalah ETT dengan balon pengembang (*cuff*).

Pengaturan ventilator mekanik untuk manuver rekrutmen paru adalah sebagai berikut:

- e) Dilakukan penghisapan (*suction*) lewat ETT.
- f) Mode ventilator P-CMV, FiO₂ 100%, rasio inspirasi : ekspirasi 1 : 1.5 – 2.
- g) Tekanan disesuaikan untuk mencapai target volume tidal 5-7 ml/kgBB dan tekanan plateau dipertahankan di bawah 30-35 cmH₂O, berat badan yang digunakan adalah berat ideal (ARDSnet, 2000) yaitu nilai mean pada kurva Z-score dari WHO. RR diatur sesuai dengan frekuensi napas fisiologis sesuai usia anak (Tabel 7).
- h) Pengaturan PEEP awal 5 cmH₂O, kemudian dinaikkan 1 cmH₂O tiap 15 menit sesuai SpO₂. PEEP dinaikkan hingga tercapai PaO₂ terbaik.
- i) AGD diukur tiap 30 menit. Pada ventilasi volume tidal rendah kadar PCO₂ dapat menjadi lebih tinggi dari normal, yaitu 45-55 mmHg atau hiperkapnea. Keadaan hiperkapnea ini masih diperbolehkan (*permissive hypercapnea*) (Mariani *et al.*, 1999).
- j) Pemantauan hemodinamik dilakukan tiap 5 menit dengan perabaan denyut *A. dorsalis pedis*, CRT, frekwensi nadi, SpO₂, tekanan darah non invasif dan MAP. Apabila perabaan denyut *A. dorsalis pedis* lemah, CRT >2 detik, maka dilakukan pemberian cairan kristaloid dan koloid 10-20 ml/kgBB, obat-obat inotropik dengan persetujuan supervisor PICU atau sesuai prosedur penanganan syok di PICU.

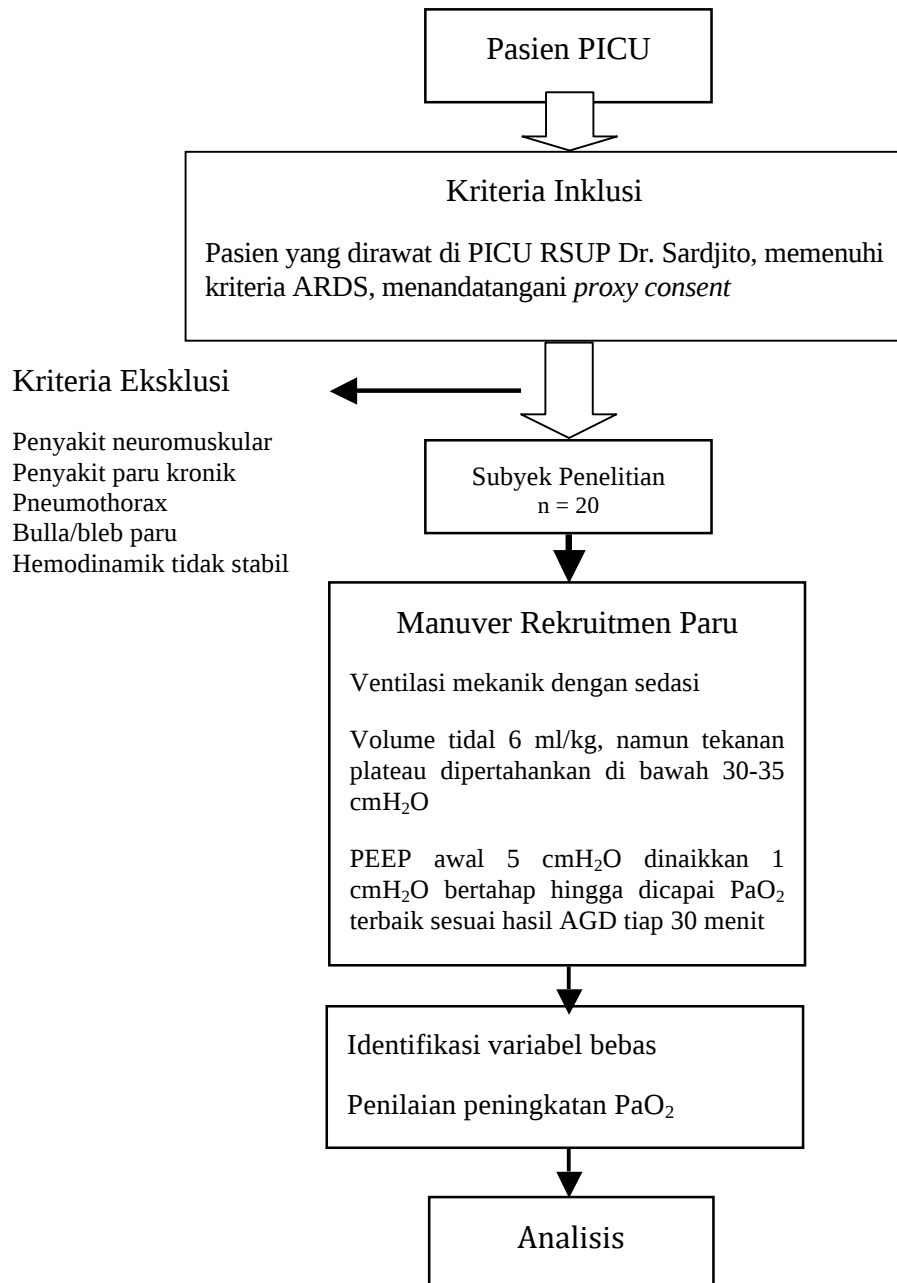
Tabel 5. Frekuensi napas pada anak

Usia	Frekuensi napas normal (kali/menit)	Terlalu tinggi (kali/menit)
Neonatus	30 – 50	>60
1 tahun	26 - 40	>50
2 tahun	20 - 30	
4 tahun	20 - 26	>40
5 tahun	19 - 25	
6 tahun	18 - 24	
7 tahun	17 - 24	
8 tahun	17 - 23	
9 tahun	16 - 23	
10 tahun	15 - 22	
11 tahun	14 - 21	
12 tahun	14 - 21	
13 tahun	13 - 20	
14 tahun	12 - 20	
15 tahun	12 - 19	
16 tahun	11 – 14	

(Wallis *et al.*, 2005)

Manuver rekrutmen paru akan dihentikan, apabila pada subyek terjadi bradikardia (HR <80 kali/menit pada anak usia <2 tahun dan <60 kali/menit pada anak usia >2 tahun); dan hipotensi (tekanan darah sistolik <65 mmHg untuk anak usia <1 tahun, <70 mmHg untuk usia 1-4 tahun, < 80 mmHg untuk usia 5-12 tahun, dan <90 mmHg untuk usia > 12 tahun) walaupun sudah dilakukan usaha untuk memperbaiki hemodinamik dengan pemberian cairan dan inotropik; penurunan MAP >20 mmHg dari awal; dan hiperkapnea >55 mmHg dan menetap. Subyek yang mengalami hal tersebut tidak ikut dianalisis.

Skema alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Alur penelitian

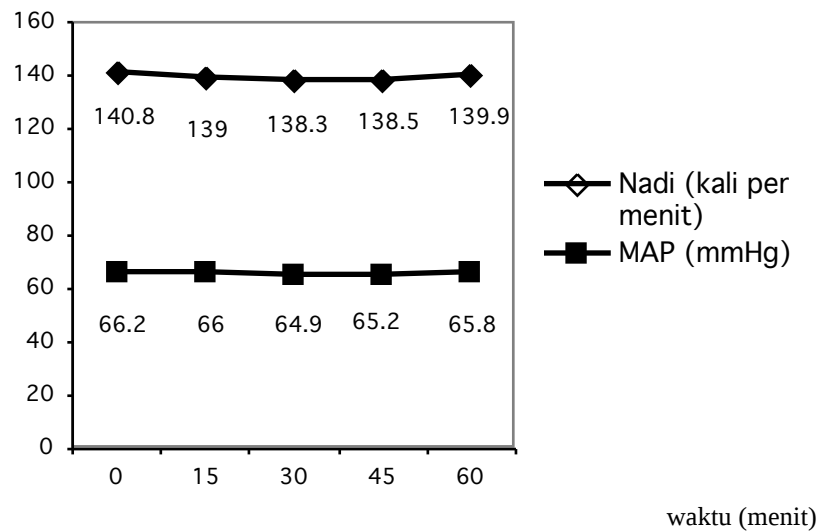
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Kami menganalisis 20 anak dengan ARDS yang memenuhi kriteria penelitian. Semua subyek penelitian dapat mengikuti alur penelitian hingga selesai. Karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Karakteristik dasar subyek penelitian pada anak dengan ARDS

Karakteristik	
Usia anak, mean (SD), bulan	23.3 (42.5)
Jenis kelamin	
Laki-laki, n (%)	13 (65)
Perempuan, n (%)	7 (35)
Diagnosis	
Pneumonia, n (%)	8 (40)
Sepsis, n (%)	5 (25)
Post laparotomi, n (%)	3 (15)
Meningoensefalitis, n (%)	3 (15)
Lain-lain, n (%)	2 (10)

Semua subyek penelitian tidak mengalami perubahan hemodinamik yang signifikan seperti hipotensi, penurunan MAP, dan peningkatan frekuensi nadi. Nilai *mean* frekuensi nadi dan MAP selama penelitian dapat dilihat pada Gambar 6. Kadar PaCO₂ juga tidak mengalami peningkatan secara bermakna pada kedua kelompok dengan nilai PaCO₂ pada akhir pengamatan 35.2 ± 8.2 cmH₂O dan tidak ada subyek yang melebihi kadar PaCO₂ 55 cmH₂O.



Gambar 6. Grafik garis hemodinamik subyek penelitian

Dari data peningkatan PaO_2 dilakukan pembagian menjadi 2 quantil dan didapatkan nilai potong peningkatan PaO_2 adekuat adalah 22 cmH_2O . Luaran primer pada penelitian ini adalah perubahan PaO_2 (Tabel 8) dengan analisis regresi logistik univariat didapatkan 2 variabel bebas dengan nilai $P < 0,25$ untuk perubahan PaO_2 yang adekuat yaitu jenis ARDS dengan OR 0,17 (95% CI 0,023-1,23, $P = 0,079$) derajat keparahan ARDS dengan OR 0,74 (95% CI 0,007-0,84, $P = 0,035$).

Tabel 7. Analisis regresi logistik univariat faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan PaO₂ pada anak dengan ARDS

Variabel bebas	Peningkatan PaO ₂		OR	95% CI	P
	Tidak adekuat	Adekuat			
	n (%)	n (%)			
ARDS					
ekstrapulmonal	4 (20)	8 (40)	0,17	0,023-1,23	0,079
pulmonal	6 (30)	2 (10)			
Derajat keparahan ARDS					
Tidak berat	4 (20)	6 (30)	0,07	0,007-0,84	0,035
Berat	9 (45)	1 (5)			
Steroid					
Ya	2 (10)	3 (15)	0,58	0,075-4,56	0,61
Tidak	8 (40)	7 (35)			
PEEP					
9 cmH ₂ O	3 (15)	3 (15)			
< 9 cmH ₂ O	7 (35)	7 (35)	1,0	0,15-6,78	1,00
PRISM III					
< 8	6 (30)	5 (25)	1,5	0,26-8,82	0,65
> 8	4 (20)	5 (25)			

Dari hasil analisis multivariat regresi logistik, baik derajat keparahan ARDS dan jenis ARDS tidak bermakna untuk mempengaruhi peningkatan PaO₂ yang adekuat (Tabel 8).

Tabel 8. Analisis regresi logistik multivariat faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan PaO₂ pada anak dengan ARDS

Variabel bebas	RR	95% CI
Jenis ARDS		
ekstrapulmonal	0,33	0,009 – 1,41
pulmonal		
Derajat keparahan ARDS		
Tidak berat	0,11	0,009 – 3,25
Berat		

Hasil luaran primer ini tidak sesuai dengan penelitian pada pasien dewasa oleh Gattinoni *et al.* (1998) yang menunjukkan kekakuan paru dan kolaps alveoli lebih berat pada ARDS pulmonal dibandingkan dengan ARDS ekstrapulmonal. Hasil penelitian tersebut diperkuat oleh penelitian lain yang dilakukan Lim *et al.*, dengan sampel yang lebih besar memperlihatkan peningkatan PaO₂ lebih tinggi dan perbaikan skor radiologis juga lebih baik pada ARDS ekstrapulmonal dibanding pulmonal. Namun penelitian-penelitian tersebut tidak menganalisis faktor-faktor lain yang mempengaruhi perbaikan PaO₂.

Ada juga penelitian-penelitian lain yang bertentangan dengan hasil tersebut seperti yang dilakukan Eisner *et al.* (2001) yang menemukan bahwa tidak ada perbedaan mortalitas yang signifikan antara ARDS pulmonal dan ekstrapulmonal namun yang berpengaruh adalah pengaturan volume tidal ventilator rendah (6 ml/kg) memiliki mortalitas lebih rendah secara signifikan dibanding volume tidal konvensional (12 ml/kg) yaitu 30 % vs. 40%.

Kemungkinan penjelasan pada penelitian kami adalah pada kelompok ARDS pulmonal juga terjadi proses ekstrapulmonal yaitu edema interstisial yang disebabkan oleh sepsis sehingga memperberat ARDS. Subyek pada kelompok ini seluruhnya disebabkan oleh pneumonia yang sangat mungkin disertai sepsis namun kami tidak menganalisis sepsis pada kelompok ARDS pulmonal. Menurut Callister *et al.* (2002) tidak ada perbedaan bermakna dalam rekrutmen alveoli pada pasien ARDS pulmonal dan ekstrapulmonal. Hal ini disebabkan adanya kelemahan dalam menentukan penyebab ARDS pada penelitian-penelitian terdahulu, karena penentuan penyebab ARDS ditentukan berdasarkan penyakit utama yang tidak mempertimbangkan diagnosis lain misalnya penyakit intraabdomen yang disertai aspirasi, sepsis disertai *ventilator-associated pneumonia*, trauma multipel dengan kontusio paru. Penelitian lain oleh Thille *et al.* (2007) yang melakukan studi multisenter dan mendapatkan hasil yang mendukung Callister *et al.* bahwa rekrutmen paru pada ARDS pulmonal dan ekstrapulmonal adalah sama.

Variabel bebas lain yang bermakna pada analisis univariat adalah derajat keparahan ARDS yang didefinisikan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ sesuai dengan ARDS *Definition Task Force* (2012) rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ merupakan faktor prognostik untuk mortalitas dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300 27% (95% CI 24-30%), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200 32% (95% CI 29-34%) dan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ 45% (95%CI 42-48%), dan juga mempengaruhi lama rawat pada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300 5 hari (interquantil (IQR) 2-11 hari), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200 7 hari (IQR 4-14 hari) dan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ 9 hari (IQR 5-17 hari). Namun hasil ini bertentangan dengan satu studi retrospektif

ARDS pada pasien dewasa menunjukkan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ bukan merupakan faktor prognostik kematian pada ARDS (Ando *et al.*, 2010).

Kelemahan dalam penelitian ini adalah pengukuran PaO_2 dilakukan hanya tiga kali dengan interval 30 menit. Sebaiknya pengukuran PaO_2 dilakukan lebih banyak dengan pengaturan PEEP lebih tinggi hingga lebih dari 10 cmH_2O sehingga didapatkan peningkatan PaO_2 yang lebih baik lagi dan tampaknya pengaturan PEEP tersebut masih dapat ditoleransi pada anak. Suatu penelitian menunjukkan bahwa dengan pengaturan PEEP hingga 18 cmH_2O tidak menimbulkan efek samping yang signifikan baik hemodinamik ataupun barotrauma (Boriosi *et al.*, 2011). Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa PEEP hingga 9 cmH_2O tidak mempengaruhi hemodinamik, sehingga disimpulkan bahwa manuver rekrutmen paru cukup aman bagi anak-anak.

Kelemahan lain adalah besar sampel yang tidak tercapai sesuai hitungan rumus sampel. Karena kami memiliki keterbatasan waktu dan biaya untuk membiayai alat laboratorium yang digunakan. Pada analisis multivariat tidak ada variabel bebas yang bermakna pada penelitian ini, baik derajat keparahan ARDS maupun jenis ARDS.

Penggunaan kortikosteroid juga terbukti tidak bermanfaat pada ARDS dan hasil ini sesuai dengan uji klinis acak terkendali yang dilakukan oleh NHLBI ARDS Network (2006). Pemakaian metilprednisolon pada ARDS persisten menyebabkan mortalitas 60 hari yang tidak berbeda bermakna (29,2% vs. 29,6%, $P = 1,0$).

Dari penelitian prospektif ini dapat kami simpulkan bahwa derajat keparahan ARDS dan jenis ARDS bukan merupakan faktor yang mempengaruhi perbaikan oksigenasi pada anak dengan ARDS.

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Derajat keparahan ARDS dan jenis ARDS bukan merupakan faktor yang mempengaruhi perbaikan oksigenasi pada anak dengan ARDS. Namun perlu diperhatikan sampel yang kecil pada penelitian ini.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar. Kelemahan penelitian ini karena sampel yang kurang, sehingga ada beberapa variabel dengan interval kepercayaan yang lebar.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal R, Aggarwal AN, Ghupta D, Behera D, Jindal, S.K. 2006. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in respiratory ICU in north India. *Chest*. 130: 724-729.
- Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. 2008. Is the Mortality Higher in the Pulmonary vs. Extrapulmonary ARDS? *Chest*. 133: 1463-1473.
- Albuali EH, Singh RN, Fraser DD, Seabrook JA, Kavanagh BP, Parshuram CS, *et al*. 2007. Have changes in ventilator practices improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med*. 8: 324-330.
- Ando K, Ohkuni Y, Matsunuma R, Nakashima K, Iwasaki T, Asai N, Yasui D, *et al*. 2010. Charlson comorbidity index as a prognostic factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 181:A2589.
- Anzueto A, Baughman, RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedeman, HP, Raventos, AA, *et al*. 1996. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 334: 1417-1421.
- ARDS Definition Task Force. 2012. Acute respiratory distress syndrome, The Berlin definition. *JAMA*. 307(23): 2526-2533.
- Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. 1994. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med*. 22: 1530 –1539.
- Boriosi JP, Sapru A, Hanson JH, Asselin J, Gildengorin G, Newman V, *et al*. 2011. Efficacy and safety of lung recruitment in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med*. 12(4): 431-436.
- Callister, MA, Matthew EJ, Evans TW. 2002. Pulmonary versus extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: different diseases or just a useful concept? *Curr Opin Crit Care*. 8: 21-25.
- Carpenter, T. 2004. Novel approaches in conventional mechanical ventilation for paediatric acute lung injury. *Paed Resp Rev*. 5: 231-237.
- Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matte A, Barr A, *et al*. 2006. Two-year outcomes, health care use, and costs in survivors of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 174: 538–544.
- Covinsky KE, Goldman L, Cook EF, Oye R, Desbiens N, Reding D, *et al*. 1994. The impact of serious illness on patients' families: SUPPORT Investigators. study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatment. *JAMA*. 272: 1839-1844.
- Curley MAQ, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, *et al*. 2005. Effect on prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 294(2): 229-237

- Dahlem P, van Alderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos A. 2003. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J*. 22: 980-985.
- Duff JP, Rosychuk RJ, Joffe AR. 2007. The safety and efficacy of sustained inflation as a lung recruitment maneuver pediatric intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 33: 1778-1786.
- Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schonfeld D, *et al*. 2001. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 164:231-236.
- Feng A, Steele D. Pediatric, Respiratory Distress Syndrome. Diunduh dari: emedicine.medscape.com/articles/803573-overview update terakhir: 16 Juli 2008.
- Fiser D. 1993. Adult Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Rev*. 14:163-166.
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. 1998. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease: Different Syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 158: 3-11.
- Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, *et al*. 2002. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilator strategy. *Anesthesiology*. 96: 795-802.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, *et al*. 2003. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 348: 683-693.
- Heulit MJ, Wolf GK, Arnold JH. 2008. Mechanical ventilation. In: Nichols, D.G., editor. *Roger's textbook of pediatric intensive care* 4th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Loehr V. 1999. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 160: 50-56.
- Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. Diunduh dari: www.chestjournal.org/content/116/suppl_1/74s.2.full tanggal 19 Mei 2009

- Lim CM, Joong H, Koh Y, Shim TS, Lee SD, Koh Y, *et al.* 2003. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med.* 31(2): 411-418.
- Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. 1999. Randomized trial of permissive hypercapnea in preterm infants. *Pediatrics.* 104: 1082-1088.
- The National, Heart, Lung and Blood Institute ARDS Network. 2006. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 354: 1671 – 1684.
- Neff TA, Stocker R, Frey HR, Stein S, Russi EW. 2003. Long-term assesment of lung function in survivor of severe ARDS. *Chest.* 123: 845-853.
- Niu ZM, Li YH, Jiang SJ, Mao XY, Li YJ. 2011. Prognosis and its affecting factors in children with acute respiratory distress syndrome. *Chin J Contemp Pediatr.* 13: 543-546
- Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, *et al.* 1999. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 159: 872-880.
- Pelosi P, D’Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chira G, Capellozzi VL, *et al.* 2003. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J.* 22: Suppl. 42. 48s - 56s.
- Petty TL, Ashbaugh DG. 1971. The adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 60: 233-239.
- Prodhan P, Noviski N. 2004. Pediatric Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Management of Oxygenation. *J Intensive Care Med.* 19: 140-153.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, *et al.* 2005. Incidence and outcome of acute lung injury. *N Engl J Med.* 353: 1685-1693.
- Rubinfeld GD, Herridge MS. 2007. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest.* 131: 554-562.
- Sastroasmoro S. 2002. Pemilihan subyek penelitian; In: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-2. Jakarta: CV Sagung seto.
- Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. 2003. Inhaled nitric oxide for pediatric acute hypoxemic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anest Analg.* 97: 989-998.

- Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, *et al.* 2004. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 351: 884-891.
- Tambunan T, Soetomenggolo TS, Passat J, Agusman IS. 2002. Studi kohort. In: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-2. Jakarta: CV Sagung seto.
- Thille AW, Richard JC, Maggiore SM, Ranieri VM, Brochard L. 2007. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. *Anesthesiology.* 106(2): 212-217.
- Van E, Needham DM, Stewart TE. 2005. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 22: 2889-2896.
- Ventre KM, Arnold JH. 2008. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; In: Nichols, D.G., editor. Roger's textbook of pediatric intensive care 4th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins
- Wahr JA, Lau W, Tremper KK, Hallock L, Smith K. 1996. Accuracy and precision of new, portable, handheld blood gas analyzer, the IRMA. *J Clin Monit.* 12(4): 317-324.
- Wallis LA, Healy M, Undy MB, Maconochie I. 2005. Age-related reference ranges for respiration rate and heart rate for 4 to 16 years. *Arch Dis Child.* 90(11): 1117-1121.
- Ware LB, Matthay MA. 2000. Medical Progress The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 18: 1334-1349.
- Weinert C. 2005. Epidemiology and treatment of psychiatric conditions that develop after critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 11: 376-380.
- Wilson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, *et al.* 2005. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury. *JAMA.* 293: 470-476.
- Zambon M, Vincent JL. 2008. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest.* 5: 1120-1127

(Proxy Consent)

Nama :

Alamat :

Nama :

1. Saya telah mendapat penjelasan segala sesuatu mengenai Penelitian :

2. Setelah saya memahami penjelasan tersebut, dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari siapapun bersedia ikut serta dalam penelitian ini dengan kondisi:

b. Apabila saya inginkan, saya boleh memutuskan untuk keluar/tidak berpartisipasi lagi dalam penelitian ini tanpa menyampaikan alasan apapun.

Yang membuat pernyataan

$$(\quad)$$