

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Pasien ARDS di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta

Kripti Hartini¹, Zulkifli Amin², Ceva W. Pitoyo², Cleopas Martin Rumende²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRACT

Background: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an emergency in respiratory field that contributes to high mortality rate. To decrease the mortality rate of ARDS patients, we need to identify factors affecting it. Studies about factors affecting ARDS mortality showed varying results and until now there is still no comprehensive study about it in Indonesia especially at Cipto Mangunkusumo National hospital (RSCM).

Objective: To analyze factors affecting mortality of ARDS patients at Cipto Mangunkusumo Hospital.

Methods: This study was a retrospective cohort on ARDS patients who were hospitalized in Cipto Mangunkusumo hospital within 2008 and 2012. Data about clinical condition, laboratory, chest X-ray, and outcome of hospitalization were all collected from medical records. Bivariate analysis were performed on age, ARDS etiology, comorbidity Charlson index, PaO₂/FiO₂ ratio, APACHE II score, and ventilator use in the first 48 hours since ARDS diagnosed. Multivariate with logistic regression would be done to variables that fulfilled the condition.

Results: A total of 368 patients were included in this study. Inhospital mortality was 75.3%. On bivariate analysis we found that age, ARDS' etiologies, comorbidity Charlson index, PaO₂/FiO₂ ratio, APACHE II score, and ventilator use in the first 48 hours since ARDS was diagnosed were variables that had significant associations with inhospital mortality. From multivariate analysis, we found variables that had associations with mortality were sepsis (RR 1.26; 95% CI 1.20-1.32; p < 0.001), the high APACHE II score (RR 1.19; 95% CI 1.04-1.30; p = 0.019), and no ventilator use in the first 48 hours since ARDS was diagnosed (RR 1.37; 95% CI 1.25-1.43; p < 0.001).

Conclusions: Sepsis, high APACHE II score, and no ventilator use in the first 48 hours since ARDS was diagnosed were independent factors affecting ARDS patients mortality.

Key words: acute respiratory distress syndrome, factors affecting mortality

ABSTRAK

Latar Belakang: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) merupakan salah satu kegawatan di bidang respirologi yang angka mortalitasnya sangat tinggi. Dalam hal menurunkan mortalitas pasien ARDS perlu diketahui faktor-faktor yang mempengaruhinya. Berbagai studi mengenai faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien ARDS masih menunjukkan hasil yang berbeda, dan saat ini belum ada penelitian yang komprehensif di Indonesia khususnya di RSCM.

Tujuan: Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien ARDS yang dirawat di RSCM.

Metode: Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif pada pasien ARDS yang dirawat di RSCM selama tahun 2008–2012. Data klinis, laboratorium, *expertise* foto toraks beserta status luaran (hidup atau meninggal) selama perawatan diperoleh dari rekam medis. Analisis bivariat dilakukan pada variabel usia, etiologi ARDS, indeks komorbiditas Charlson, rasio PaO₂/FiO₂, skor APACHE II, dan penggunaan ventilator dalam 48 jam sejak diagnosis ARDS. Variabel yang memenuhi syarat akan disertakan pada analisis multivariat dengan regresi logistik.

Hasil: Total 368 pasien diikutsertakan pada penelitian ini. Didapatkan angka mortalitas selama perawatan sebesar 75,3%. Faktor usia, etologi ARDS (sepsis, non sepsis), indeks komorbiditas Charlson, skor APACHE II, dan penggunaan ventilator dalam 48 jam sejak diagnosis ARDS merupakan variabel yang berbeda bermakna pada analisis bivariat. Faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas pada analisis multivariat adalah sepsis sebagai penyebab ARDS (RR 1,26; IK 95% 1,20 sampai 1,32; p < 0,001), skor APACHE II yang tinggi (RR 1,19; IK 95% 1,03 sampai 1,30; p = 0,019) dan tidak menggunakan ventilator dalam 48 jam sejak diagnosis ARDS (RR 1,37; IK 95% 1,25 sampai 1,43; p < 0,001).

Kesimpulan: ARDS dengan penyebab sepsis, skor APACHE II yang tinggi, dan tidak menggunakan ventilator dalam 48 jam sejak diagnosis ARDS merupakan faktor independen yang mempengaruhi mortalitas pasien ARDS.

Kata kunci : acute respiratory distress syndrome, mortalitas

Korespondensi:
dr. Kripti Hartini, SpPD
Email :
kripti.hartini@yahoo.com

Indonesian Journal of
CHEST
Critical and Emergency Medicine

PENDAHULUAN

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) merupakan salah satu kegawatan di bidang respirologi. Menurut *The American-European Consensus Conference* (AECC) tahun 1994, kriteria ARDS meliputi terjadinya gagal napas akut, disertai adanya infiltrat difus di kedua lapangan paru, rasio tekanan oksigen pembuluh arteri berbanding fraksi oksigen yang diinspirasi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 mmHg, dengan *pulmonary artery wedge pressure* (PAWP) ≤ 18 mmHg atau tanpa adanya hipertensi atrium kiri.¹ ARDS terjadi apabila terdapat kondisi yang memicu terjadinya respon inflamasi sistemik seperti sepsis, pneumonia, trauma berat, transfusi berulang, aspirasi, dan pankreatitis akut.²

Data tahun 2005 menyebutkan angka kejadian ARDS bervariasi antara 17-78 kasus per 100.000 penduduk per tahun dengan insiden tertinggi terjadi di Amerika Serikat.³⁻⁵ Mortalitas pasien ARDS masih tinggi. Meskipun demikian di negara maju mortalitas pasien ARDS terus menurun. Menurut data dari *The ARDS Network*, mortalitas pasien ARDS di Amerika Serikat sebesar 35% (1996), 26% (2005), Eropa sebesar 32,7% (2004)⁷, Australia sebesar 34% (2002)⁵, Cina 52% (2007), dan India 47,8% (2006).⁸ ⁹ Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Phua dkk (2009) menunjukkan mortalitas pasien ARDS sebesar 44,3% pada studi observasi, dan 36,2 % pada studi *Randomised Control Trial* (RCT).¹⁰ Data dari bagian rekam medis Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) menunjukkan mortalitas pasien yang terdiagnosis ARDS pada tahun 2011 sebesar 57,8 % (data tidak dipublikasikan).

Untuk menurunkan mortalitas pasien ARDS, harus diketahui faktor-faktor yang mempengaruhinya. Secara garis besar mortalitas pasien ARDS dipengaruhi oleh faktor usia, komorbiditas, beratnya penyakit, etiologi ARDS, derajat hipoksemia, serta metode ventilator yang digunakan.¹¹ Namun demikian penelitian mengenai faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien ARDS masih menunjukkan hasil yang berbeda. Berdasarkan data rekam medis, angka mortalitas pasien ARDS di RSCM masih tinggi. Namun demikian data ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut, mengingat berdasarkan pengalaman klinis sebagian pasien ARDS yang dirawat di RSCM belum terdiagnosis dengan baik (didiagnosis sebagai gagal napas). Dari penelusuran yang telah dilakukan oleh penulis, sampai saat ini belum ditemukan penelitian

mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien ARDS di RSCM maupun di Indonesia. Karakteristik masyarakat Indonesia berbeda dengan masyarakat luar negeri, terutama jika dibandingkan dengan negara-negara maju. Seringkali pasien datang ke pusat pelayanan kesehatan dalam kondisi penyakit yang sudah berat karena kurangnya pengetahuan dan keterbatasan finansial.^{14,15} Di samping itu, karena adanya berbagai keterbatasan menyebabkan tidak semua pasien ARDS di RSCM dapat dirawat di ICU seperti pasien ARDS di luar negeri. Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian tersendiri untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap tingginya mortalitas pasien ARDS yang dirawat di RSCM. Dengan diketahuinya faktor-faktor tersebut diharapkan dapat dijadikan dasar untuk meningkatkan tatakelola pasien ARDS di RSCM sehingga dapat menurunkan mortalitasnya.

METODE PENELITIAN

Desain

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM dan di Unit Rekam Medis dan Administrasi RSCM selama kurun waktu Mei - Agustus 2013.

Populasi dan Sampel

Populasi target adalah pasien ARDS yang dirawat di RSCM. Populasi terjangkau adalah pasien ARDS yang dirawat di RSCM selama kurun waktu 1 Januari 2008 sampai dengan 31 Desember 2012. Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penerimaan yaitu pasien yang terdiagnosis ARDS di dalam rekam medis dan memenuhi kriteria ARDS sesuai kriteria AECC, pasien yang terdiagnosis gagal napas di dalam rekam medis dan memenuhi kriteria ARDS sesuai kriteria AECC, dan berusia 18 tahun atau lebih. Sedangkan kriteria penolakan pada studi ini adalah pasien dengan tanda-tanda *overload* dan atau variabel yang tidak lengkap

Besar sampel yang dibutuhkan untuk analisis multivariat dalam studi prognostik dihitung dengan menggunakan rumus *role of thumbs* hingga didapatkan besar sampel minimal adalah 125 pasien.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah: usia, indeks komorbiditas Charlson, etiologi ARDS, skor APACHE II, rasio PaO₂/FiO₂ dan penggunaan ventilator dalam 48 jam sejak diagnosis ARDS. Sedangkan variabel tergantung pada penelitian ini adalah luaran pasien (hidup atau meninggal) selama menjalani perawatan di RSCM. Penelitian ini telah mendapat keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dengan nomor surat 523/H2.F1/ETIK/2013. Semua data yang digunakan akan dijaga kerahasiannya.

HASIL PENELITIAN

Selama periode penelitian, peneliti berhasil mendapatkan 368 pasien ARDS yang dirawat di RSCM selama periode 1 Januari 2008 sampai dengan 31 Desember 2012 yang memenuhi kriteria penerimaan. Dari 368 pasien tersebut, 69 pasien terdiagnosis sebagai ARDS dan 299 pasien terdiagnosis sebagai gagal napas di dalam rekam medisnya. Selama perawatan 277 pasien meninggal dan 91 pasien hidup. Karakteristik demografis dan klinis subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n=368)

Karakteristik pasien	Hasil n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	182 (49,5)
Perempuan	186 (50,5)
Usia (tahun), median (min–maks)	51 (18-95)
Pengelompokan usia subyek	
Usia 18-29 tahun	56(15,4)
Usia 30-39tahun	53(14,4)
Usia 40-49 tahun	62(16,8)
Usia 50-59tahun	76(20,6)
Usia ≥60 tahun	121(32,8)
Skor APACHE II, median (min–maks)	16 (3-122)
Skor APACHE II pasien sepsis, median (min-maks)	18 (6- 122)
Skor APACHE II pasien non sepsis, median (min-maks)	13 (3-31)
Median indeks komorbiditas Charlson	2 (0-6)
Pasien dengan komorbiditas	243(66)
Pasien dengan 1 komorbid	198(81,5)
Pasien dengan > 1 komorbid	45(18,5)
Jenis penyakit komorbid	
Immunocompromise	148 (60,9)
Kanker	106 (43,6)
SIDA	15 (6,1)
SLE	16(6,5)
Lain-lain	11(4,5)
Diabetes Melitus	71 (29,2)
Penyakit Ginjal Kronik (PGK)	58 (23,9)
Sirosis Hepatis	
Stroke	
Pemakaian ventilator	
Tidak memakai ventilator selama perawatan	64 (17,4)
Pemakaian ventilator ≤48 jam	230 (62,5)
Pemakaian ventilator > 48 jam	74 (20,1)

Lanjutan tabel 1

Karakteristik pasien	Hasil n (%)
Indikasi pemakaian ventilator	
Gagal napas	246 (80,9)
Pasca operasi	55 (18,2)
Penurunan Kesadaran	3 (0,9))
Etiologi ARDS	
Sepsis	287 (77,7)
Non sepsis	81 (22,3)
Onset ARDS	
< 2 hari	256 (69,6)
≥ 2 hari	112 (30,4)
Luaran	
Hidup	91 (24,7)
Meninggal	277 (75,3)

Hasil Analisis Bivariat

Pada penelitian ini terdapat 6 variabel yang diuji sebagai faktor yang mempengaruhi mortalitas. Tabel 2 memperlihatkan proporsi pasien pada masing-masing kelompok variabel bebas.

Tabel 2. Hasil analisis bivariat dari variabel bebas

Variabel	Meninggal n (%)	Hidup n (%)	P
Usia			
≥60 tahun	100 (82,6)	21(17,4)	0,022
<60 tahun	177 (71,7)	70(28,3)	
Etiologi ARDS			<0,001
Sepsis	241 (83,9)	46 (16,1)	
Non sepsis	36 (44,4)	45 (55,6)	
Rasio PaO ₂ /FiO ₂			0,052
< 100	117 (80,6)	28 (19,4)	
≥100	160 (71,7)	63 (28,3)	
Skor APACHE II			<0,001
≥20	114 (86,4)	18 (13,6)	
<20	163 (69,1)	73(30,9)	
Penggunaan ventilator dalam 48 jam sejak diagnosis			<0,001
Tidak	126 (91,3)	12 (8,7)	
Ya	151(65,7)	79(34,3)	
Indeks komorbiditas Charlson			0,001
>2	72 (90,0)	8(10)	
≤2	205(71,2)	83(28,8)	

Hasil Analisis Multivariat

Variabel dengan nilai p < 0,25 pada analisis bivariat (Tabel 2) diikutsertakan dalam analisis multivariat. ARDS karena sepsis, skor APACHE II yang tinggi (≥20), dan tidak menggunakan ventilator mekanik dalam 48 jam sejak diagnosis ARDS merupakan faktor independen yang mempengaruhi mortalitas ARDS.

DISKUSI

Karakteristik Pasien ARDS yang dirawat di RSCM

Median usia subyek pada penelitian ini adalah 51 (rentang 18 sampai 95) tahun dan sebagian besar subyek berusia kurang dari 60 tahun (67,2%).

Penelitian oleh Sheu dkk (2009) di Amerika Serikat menunjukkan median usia yang lebih tua yaitu 60 (rentang 45-73) tahun.¹⁶ Menurut Berstein dkk (2002) rerata usia pasien ARDS di Australia 62 (SB 18) tahun.⁵ Penelitian oleh Luhr dkk (1999) menunjukkan rerata usia pasien ARDS di Eropa 61 (SB 16) tahun.¹⁷ Sementara itu penelitian oleh Agarwal dkk (2006) di India menunjukkan rerata usia pasien ARDS 43 (SB 19) tahun.⁹

Pada penelitian ini median usia subyek lebih muda dibandingkan penelitian di negara maju. Hal ini menunjukkan masih rendahnya derajat kesehatan masyarakat di Indonesia dibanding negara maju. Menurut laporan WHO tahun 2011, usia harapan hidup manusia Indonesia 69 tahun, sedangkan usia harapan hidup masyarakat Amerika Serikat 76 tahun. Usia harapan hidup masyarakat Eropa lebih tinggi yaitu diatas 80 tahun.¹⁸ Namun demikian rata-rata usia subyek pada penelitian yang dilakukan oleh Agarwal di India, lebih muda yaitu 43 (SB 19) tahun.⁹ Hal ini sesuai dengan angka harapan hidup penduduk India yang memang lebih muda daripada masyarakat di Indonesia yaitu 65 tahun.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan sepsis merupakan penyebab terbesar terjadinya ARDS. Hasil ini serupa dengan penelitian-penelitian di negara lain, dimana sepsis sebagai penyebab terbesar terjadinya ARDS.^{2,12,13} Penelitian yang dilakukan oleh Sevransky dkk (2007) di Amerika Serikat menunjukkan ARDS yang disebabkan oleh sepsis lebih sering terjadi pada ras kulit hitam dibandingkan ras kulit putih.¹²

Pada penelitian ini didapatkan 243 (66%) subyek memiliki komorbid, dengan median indeks komorbiditas Charlson 2 (rentang 0 sampai 6). *Imunocompromise* merupakan komorbid yang paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 148 kasus (60,9%), diabetes mellitus sebanyak 71 kasus (29,2%), penyakit ginjal kronik sebanyak 58 kasus (23,9%), stroke 51 kasus (13,9%), dan sirosis hepatitis sebanyak 14 kasus (5,8%). Pada penelitian ini subyek dengan komorbid lebih banyak bila dibandingkan dengan hasil penelitian di luar negeri. Hasil penelitian Sheu dkk (2009) menunjukkan pasien ARDS yang mempunyai komorbid sebesar 40%, sedangkan hasil penelitian Erickson dkk (2009) sebesar 40%.^{6, 13} Banyaknya pasien dengan faktor komorbid pada penelitian ini karena RSCM merupakan rumah sakit pusat rujukan nasional sehingga pasien-pasien yang dirawat di RSCM biasanya merupakan pasien dengan penyakit yang kompleks.

Median skor APACHE II dari subyek penelitian ini adalah 18 (rentang 3 sampai 122). Rata-rata skor APACHE II yang didapatkan pada penelitian-penelitian di luar negeri adalah 20.^{5,19} Hasil ini menunjukkan bahwa kondisi beratnya penyakit pasien-pasien ARDS di RSCM tidak jauh berbeda dengan pasien ARDS di luar negeri. Pada penelitian ini median skor APACHE II pada pasien ARDS karena sepsis lebih tinggi daripada pasien ARDS yang non sepsis sehingga bisa disimpulkan keadaan umum pasien ARDS karena sepsis lebih buruk daripada pasien ARDS yang nonsepsis.

Sebagian besar subyek pada penelitian ini (69,6 %) mengalami ARDS kurang dari 48 jam setelah dirawat. Hal ini menunjukkan sebagian besar pasien tersebut datang ke rumah sakit sudah dengan kondisi paru yang buruk. Sistem pelayanan kesehatan di Indonesia yang belum baik menyebabkan pasien datang ke pusat pelayanan kesehatan dalam kondisi penyakit yang sudah berat.^{14,15}

Pada penelitian ini sebanyak 64 (17,4%) subyek tidak menggunakan ventilator mekanik selama perawatan. Disamping itu masih didapatkan 74 (20,1%) subyek yang menggunakan ventilator setelah lebih dari 48 jam sejak diagnosis ARDS ditegakkan. Keterlambatan penggunaan ventilator ini juga akan meningkatkan mortalitas. Hal ini berbeda dengan penelitian di luar negeri, dimana semua pasien ARDS menggunakan ventilator mekanik dan dirawat di ICU.

Angka Mortalitas

Pada penelitian ini digunakan *all-cause-mortality* sebagai luaran (*outcome*). Luarannya dinilai saat pasien keluar dari rumah sakit setelah perawatan. Angka mortalitas subyek pada penelitian ini sebesar 75,3%. Angka mortalitas ini jauh lebih tinggi apabila dibandingkan dengan penelitian di luar negeri. Penelitian di negara-negara Eropa, Amerika Serikat, dan Australia menunjukkan mortalitas pasien ARDS berkisar antara 35-45%.⁵⁻⁷ Sedangkan mortalitas pasien ARDS di China tahun 2003 sebesar 52%.⁸ Di negara maju penanganan terhadap pasien sepsis yang merupakan penyebab terbanyak terjadinya ARDS semakin baik. Perawatan suportif terhadap pasien kritis juga semakin berkembang. Disamping itu penggunaan ventilator mekanik pada pasien ARDS juga semakin luas.^{6,20}

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas

Sebuah RCT yang dilakukan oleh *Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDS-Net)* terhadap 861 pasien ARDS yang menggunakan ventilator mekanik pada tahun 2000, dihentikan karena setelah dilakukan analisa *interim* didapatkan perbedaan bermakna antara mortalitas pasien ARDS yang menggunakan ventilator dengan volume tidal yang rendah (*lung protective strategy*) dibandingkan pasien ARDS yang menggunakan metode tradisional ($p = 0,005$). Pasien yang menggunakan ventilator dengan metode *lung protective strategy* mortalitasnya lebih rendah (22%) dibandingkan kelompok tradisional.¹⁸ Kasus ARDS yang terlambat menggunakan ventilator (lebih dari 48 jam setelah diagnosis ARDS), ketidaktepatan diagnosis, dan apakah metode ventilator yang digunakan pada pasien ARDS yang dirawat di RSCM sudah sesuai *lung protective strategy* perlu ditelusuri lebih lanjut untuk mengurangi angka mortalitas pasien.

Etiologi ARDS

Penelitian yang dilakukan oleh Sheu dkk (2009) maupun Sevransky dkk (2007) pada analisis bivariat menunjukkan sepsis merupakan faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien ARDS. Tetapi setelah dilakukan analisa multivariat ternyata sepsis bukan merupakan faktor independen. Tingginya mortalitas pasien yang disebabkan oleh sepsis pada kedua penelitian tersebut lebih disebabkan karena beratnya penyakit pasien dan adanya komorbiditas.^{12,13} Menurut pendapat peneliti masih terbatasnya fasilitas dan biaya perawatan kesehatan saat ini menyebabkan tidak semua pasien sepsis yang dirawat di RSCM mendapatkan penanganan yang optimal. Mortalitas pasien ARDS karena sepsis di RSCM masih tinggi karena penyebab utamanya belum teratasi. Hal ini ditunjukkan oleh tingginya mortalitas pasien sepsis yang dirawat di RSCM. Data dari rekam medis RSCM menunjukkan mortalitas pasien sepsis yang dirawat di ICU pada tahun 2011 sampai 2012 sebesar 44,7% (data tidak dipublikasikan).

Skor APACHE II

Skor APACHE II pada penelitian ini merupakan faktor independen yang mempengaruhi mortalitas ARDS (RR 1,19; IK 95% 1,03-1,30). Hasil ini sama dengan hasil penelitian-penelitian diluar negeri. Penelitian oleh Sheu dkk (2009) menunjukkan skor APACHE II yang tinggi merupakan faktor independen

yang mempengaruhi mortalitas (OR 1,02 ; IK 95% 1,01-1,06).¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Sevransky dkk (2007) yang menggunakan skor APACHE III untuk menilai beratnya penyakit juga menunjukkan skor APACHE III yang tinggi merupakan faktor independen yang mempengaruhi mortalitas ARDS (OR 1,07; IK 95% 1,03-1,13).¹²

KESIMPULAN

Faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien ARDS yang di RSCM adalah tidak menggunakan ventilator mekanik dalam 48 jam sejak diagnosis ARDS, ARDS karena sepsis, dan skor APACHE II yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American- European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818-24.
- Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury : evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;15(183):4.
- Rubinfeld G, Herridge M. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest.* 2007;131(2):554-62.
- Collum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(1):43-9.
- Bersten, Edibam, Hunt, Moran, Group NZICSCT. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Three Australian States. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165(4):443-8.
- Erickson S, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1574.
- Buisson B , Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel, Lewandowski, et al. Epidemiology And outcome of acute lung injury in European Intensive Care Units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):51-61.
- Ge QG, Zhu X, Yao GQ, Wang C, Yin CH, Lü JQ, et al. Epidemiological investigation on acute respiratory distress syndrome occurring in intensive care units in Beijing from 1998 to 2003. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007;19(4): 201-4 (abstrac).
- Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in respiratory ICU in North India. *Chest.* 2006;130(3):724-9
- Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A Systematic Review. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009;179(3):220-7.
- Johnson ER, Mathay MA. Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery.* 2010;23(4):243-252
- Sevransky JE, Martin GS, Shanholtz C, Tellez PAM, Pronovost P, Brower R, et al. Mortality in sepsis versus non-sepsis induced acute lung injury. *Crit Care.* 2009; 13(5):R150.
- Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest.* 2010;138(3):559-67.

14. Joniansyah. Saat datang, korban flu burung sudah sangat lemah. *Tempo*interaktif. 2005. [disitasi 12 Juni 2013]. Diunduh dari: <http://www.tempo.co.id/hg/nasional/2005/09/11/brk,20050911-66446,id.html>.
15. Supardi S, Handayani RS, Notosiswoyo M. Faktor-faktor yang berhubungan dengan perilaku pasien berobat ke puskesmas. [disitasi 13 Juni 2013]. Diunduh dari:
16. http://apoteputer.com/ma/index.php?option=com_content&task=view&id=128&Itemid=63.
17. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Bajwa EK, Feng C, Thompson T et al. The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. *Intensive Care Med.*2010; 36(6): 963-70.
18. Luhr O, Antonsen K, Karlsson M, Aardall S, Thorsteinsson A, Frostell C et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med.*1999;159(6):1849-61.
19. World Health Statistics 2011. World Health Organization. Available at http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS2011_Full.pdf.
20. Zilberberg MD, Epstein SC. Acute Lung Injury in the Medical ICU. *Am J of Resp and Crit Care Med.* 1998;157(4):1159-64
21. Guangxi L, Malinchoc M, Ceba RC, Venkata CV, Kor DJ, Peters S et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome : A Population-based Study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):59-66.