

Korelasi Skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) pada Cedera Otak Traumatik Berat dengan Kejadian dan Derajat *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)

Agus Junaidi, Suwarman, Tatang Bisri

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) merupakan salah satu komplikasi dari cedera otak traumatik (COT) berat, dapat disebabkan karena *neurogenic pulmonary edema* (NPE), pneumonia, aspirasi, dan emboli paru. Penelitian ini untuk mengetahui korelasi skor GCS pada cedera otak traumatik berat dengan kejadian dan derajat ARDS. Penelitian observasional prospektif *cross sectional* pada 32 orang pasien COT derajat berat di rumah sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung sejak Mei 2015 sampai September 2015. Pengambilan data dilakukan secara *consecutive sampling*. Parameter yang dicatat dalam penelitian ini antara lain usia, jenis kelamin, berat badan, GCS, rentang waktu, diagnosis, kejadian ARDS, dan derajat ARDS. Analisis korelasi linear dua variabel dihitung berdasarkan analisis korelasi Spearman dan korelasi ETA. Hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara skor GCS pada COT berat dengan kejadian ARDS dengan kekuatan korelasi searah, moderat, ($r=0,402$), bermakna ($p<0.05$) dan derajat beratnya ARDS dengan kekuatan korelasi searah, kecil ($r=0,389$), bermakna ($p<0,05$). Simpulan dari penelitian ini adalah semakin rendah skor GCS pada COT berat maka akan semakin besar kejadian ARDS dan semakin berat derajat ARDS.

Kata kunci: *Acute respiratory distress syndrome*, cedera otak traumatik, glasgow coma scale

JNI 2016;5(2): 87–93

Correlation Glasgow Coma Scale (GCS) Score on Severe Head Injury with the Incidence and Degree of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is one of the complications of severe traumatic brain injury (TBI), it can be caused by neurogenic pulmonary edema (NPE), pneumonia, aspiration, and pulmonary embolism. This study was determine the correlation glasgow coma scale score on severe head injury with incidence and degree of acute respiratory distress syndrome. This study was using prospective observational cross-sectional method in 32 patients with severe TBI at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung on May 2015 untill September 2015. Data collection was performed by consecutive sampling. Parameters were recorded in this study include age, gender, weight, GCS, time scales, diagnosis, incidence and degrees of ARDS. Linear correlation analysis was calculated based on two variables Spearman correlation analysis and correlation ETA. The results showed a correlation between GCS score on severe COT with the incidence of ARDS with the strength of the correlation moderate ($r=0.402$), significantly ($p<0.05$), one direction and degrees of ARDS with the strength of the correlation small ($r=0.389$), significantly ($p<0.05$), one direction. The conclusions of this study is the lower the GCS score on severe COT will lead to greater the incidence and the degree of ARDS.

Key words: Acute respiratory distress syndrome, traumatic brain injury, glasgow coma scale

JNI 2016;5(2): 87–93

I. Pendahuluan

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) muncul pada 20–25% pasien dengan cedera otak traumatik (COT) dan berhubungan dengan hasil luaran yang buruk.¹ *Acute respiratory distress syndrome* akibat COT dapat disebabkan oleh pneumonia, aspirasi, emboli pulmonal, atau *neurogenic pulmonary edema* (NPE).² Gejala yang terjadi dapat berupa hipoksia ringan hingga berat.³ *Acute respiratory distress syndrome* adalah gangguan terhadap paru-paru ditandai peradangan parenkim paru-paru sehingga mengakibatkan gangguan pertukaran gas, hipoksemia, dan fisiologi paru yang tidak normal. Penelitian awal menunjukkan ARDS pada pasien COT berhubungan dengan NPE.⁴ Mekanisme pembentukan NPE merupakan kombinasi dari mekanisme hidrostatis dan permeabilitas tinggi, hal ini dikenal dengan teori *blast injury*.¹ Respons inflamasi sistemik menjadi peran utama dalam perkembangan gangguan fungsi paru akibat trauma otak. Trauma otak menimbulkan reaksi inflamasi sistemik yang mengakibatkan perubahan permeabilitas sawar darah otak sehingga mengakibatkan infiltrasi neutrofil aktif ke dalam paru.¹

Sejak tahun 1974, *glasgow coma scale* (GCS) telah digunakan sebagai salah satu prediktor penting untuk menentukan tingkat kesadaran dan prognosis pada pasien yang mengalami COT. Skor 13–15 menunjukkan cedera kepala ringan, 9–12 menunjukkan cedera kepala sedang, dan ≤ 8 menunjukkan cedera kepala berat.⁵ Penelitian patologi melaporkan bahwa ditemukan edema paru pada 85% tentara yang meninggal di Vietnam akibat COT tunggal. Penelitian lain menjelaskan bahwa 75% pasien yang meninggal akibat *intracerebral hemorrhage* (ICH) traumatik mengalami edema paru.

Terdapat dua penelitian lain yang menyebutkan bahwa 20 – 25% pasien dengan COT mengalami insufisiensi respirasi yang ditandai dengan peningkatan kebutuhan oksigen inspirasi atau ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ kurang dari 300.¹ Penelitian sebelumnya banyak menggunakan konsensus ARDS dari *American European Consensus Committee* (AECC).⁶ Sejak Juni 2012

terdapat konsensus terbaru mengenai ARDS dikenal dengan The Berlin Definition, merupakan hasil kolaborasi antara *American Thoracic Society* (ATS) dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM). Secara terminologi istilah *acute lung injury* (ALI) sudah tidak ada di dalam konsensus The Berlin Definition. Konsensus ini hanya mengenal 3 subkategori; ringan, sedang, dan berat. Salah satu faktor risiko terjadinya ARDS didalam konsensus ini adalah trauma mayor.⁷ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji korelasi antara skor GCS pada COT berat dengan kejadian dan beratnya ARDS dengan menggunakan pendekatan berdasarkan konsensus ARDS terbaru yaitu The Berlin Definition.

II. Subjek dan Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional *cross section* prospektif yang dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin atau Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Penelitian dilakukan pada bulan Mei–September 2015 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan kriteria inklusi adalah pasien pria dan wanita dengan cedera kepala derajat berat, dan usia pasien 18 hingga 60 tahun. Kriteria eksklusi adalah pasien memiliki cedera di daerah toraks, riwayat penyakit paru paru, pasien sedang dalam pengaruh alkohol atau intoksikasi obat-obatan, riwayat penyakit gagal jantung, transfusi masif, *acute kidney injury*, dan kadar gula ≤ 50 mg/dl. Pasien akan dikeluarkan dari penelitian bila pasien yang mendapatkan diagnosis tambahan penyakit gagal jantung.

Penentuan jumlah sampel berdasarkan rumus sampel besar korelasi didapatkan sebanyak 32 sampel. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dicatat usia, jenis kelamin, rentang waktu kejadian sampai mendapat perawatan di rumah sakit, diagnosis awal, GCS, analisis gas darah dan foto radiologi toraks. Selama 7 hari pasien dinilai dan dicatat GCS, analisis gas darah, foto toraks, diagnosis tambahan dan ARDS berdasarkan konsensus Berlin. Selama perawatan pasien menggunakan kateter vena sentral. Analisis data menggunakan uji data chi-kuadrat

atau uji kolmogorv smirnov untuk mencari kekuatan hubungan dan uji analisis korelasi untuk mencari kekuatan dan arah korelasi. Kriteria Gullford digunakan sebagai penentu kekuatan korelasi penelitian ini.

III. Hasil

Usia termuda adalah 18 tahun dan tertua 59 tahun. Rentang waktu pasien dari kejadian COT hingga mendapatkan tindakan medik adalah 1–13

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n (%)	Rata-rata (SD)	Median
Usia pasien (tahun)		31,37 (12,94)	25,50
Berat badan (Kg)		56,59 (6,81)	56,00
Jenis kelamin			
Laki-laki	19 (59,4%)		
Perempuan	13 (40,6%)		
Rentang waktu (jam)		6,26 (3,34)	5,50
Diagnosis			
SDH	3 (9,4%)		
EDH	9 (28,1%)		
ICH	4 (12,5%)		
EDH + ICH	4 (12,5%)		
SDH+ICH	6 (18,8%)		
EDH+SDH+ICH	6 (18,8%)		
CVP		1,00 (1,00)	1,00

Singkatan: SDH subdural hematoma; EDH epidural hematoma; ICH intracerebral hematoma

Tabel 2. Perbandingan Proporsi Kejadian ARDS berdasarkan GCS

GCS	Kejadian ARDS		Nilai p
	Ya	Tidak	
3	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,022**
4	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
5	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
6	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
7	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
8	1 (11,1%)	8 (88,9%)	

Keterangan: Nilai p pada variabel kategorik dengan uji chi-kuadrat. Dengan alternatif uji kolmogorov smirnov apabila syarat dari chi-kuadrat tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda ** menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik; GCS *glasgow coma scale*; ARDS *acute respiratory distress syndrome*

Tabel 4. Analisis Kolerasi antara GCS dan Kejadian ARDS

Variabel	Angka Kejadian		R	Nilai p
	Ya	Tidak		
GCS			0,402	
Mean±STD	4,14±1,77	6,04±1,85	0,402	0,022**
Median	4,0	6,0		
Range	3,00 – 8,00	3,00 – 8,00		

Keterangan: Analisis korelasi antara data numerik dengan nominal maka digunakan Korelasi Eta; nilai kemaknaan $p < 0,05$.Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistika. r: koefisien korelasi; GCS: *glasgow coma scale*; ARDS: *acute respiratory distress syndrome*

Tabel 5. Analisis Kolerasi antara GCS dan Derajat Berat ARDS

Variabel	Derajat ARDS			r	Nilai p
	Sedang	Berat	Negatif		
GCS					
Mean±STD	3,50±0,70	4,40±2,07	6,04±1,85	0,389	0,028**
Median	3,50	4,0	6,0		
Range	3,00 – 4,00	3,00 – 8,00	3,00 – 8,00		

Keterangan: Analisis korelasi antara data numerik dengan ordinal maka digunakan Korelasi Spearman; nilai kemaknaan $p < 0,05$.Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistika. r : koefisien korelasi; GCS: *glasgow coma scale*; ARDS: *acute respiratory distress syndrome*

jam. Rentang GCS skor adalah pasien dengan COT derajat berat atau GCS 3–8 (Tabel 1). Angka kejadian ARDS paling tinggi terjadi pada GCS 3 dan 4. Hanya seorang pasien dengan GCS 8 yang mengalami ARDS. Berdasarkan hasil uji kolmogorov smirnov menunjukkan bahwa hasil tersebut bermakna secara statistika ($p < 0,05$; Tabel 2). Pasien dengan GCS 3 dan 4 mengalami ARDS derajat berat terbanyak sedangkan GCS 8 hanya 1 orang. Berdasarkan uji kolmogorov smirnov menunjukkan bahwa hasil tersebut bermakna secara statistika ($p < 0,05$; Tabel 3).

Menggunakan uji korelasi ETA diperoleh nilai r sebesar 0,402. Mengacu pada kriteria Gullford korelasi ini menunjukkan korelasi yang cukup kuat antara GCS dan kejadian ARDS (Tabel 4). Menggunakan uji korelasi rank spearman diperoleh nilai r sebesar 0,389. Mengacu pada kriteria Gullford korelasi ini menunjukkan korelasi yang kecil atau tidak erat antara GCS dan derajat ARDS (Tabel 5).

III. Pembahasan

Acute respiratory distress syndrome adalah suatu sindrom dengan berbagai faktor risiko yang memicu terjadinya kejadian akut insufisiensi sistem respirasi. Saat ini definisi ARDS yang digunakan adalah definisi Berlin. Terdapat tiga kategori eksklusif ARDS yaitu ringan, sedang, dan berat.⁸ Penggunaan istilah ALI dihilangkan didalam konsensus ini.⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semakin rendah skor GCS pada cedera otak traumatik maka kejadian ARDS semakin tinggi dan meningkatkan derajat beratnya ARDS (Tabel 2 dan Tabel 3). Konsep utama pengaturan fungsi otak normal adalah mengatur tekanan perfusi serebral (*cerebral perfusion pressure/CPP*) yang adekuat. Tekanan perfusi serebral adalah tekanan arteri rata-rata dikurangi dengan tekanan intrakranial (*intracranial pressure/ICP*). Pada otak normal aliran darah otak (*cerebral blood flow/CBF*) diatur konstan pada tekanan arteri rata-rata (*mean arterial pressure/MAP*) antara 60–150 mmHg, yang dikenal sebagai autoregulasi

otak. Ketika COT terjadi, autoregulasi akan menjadi terganggu sehingga menyebabkan peningkatan CBF, dan menyebabkan peningkatan ICP.¹⁰ Peningkatan ICP akan mengakibatkan berkurangnya perfusi dan aliran darah ke otak sehingga dapat menyebabkan iskemia yang akan mengakibatkan cedera otak iskemik sekunder.¹¹

Tekanan intrakranial yang meningkat di luar batas dari mekanisme kompensasi menyebabkan CPP terganggu, iskemia jaringan otak, refleksiushing, penurunan CBF, dan peningkatan CO_2 sehingga dapat menimbulkan efek vasodilatasi di pusat vasomotor. Pusat vasomotor memulai respons sistem saraf simpatik yang menyebabkan peningkatan MAP sebagai respons kompensasi tubuh untuk meningkatkan CPP.¹² Berdasarkan penyebabnya COT terbagi menjadi dua yaitu primer dan sekunder. Cedera otak traumatik primer terjadi langsung sebagai akibat mekanik pada saat kecelakaan sedangkan COT sekunder muncul selama beberapa menit hingga beberapa hari yang disebabkan kombinasi oleh kerusakan ekstrakranial secara sistemik dan perubahan secara fisika dan biokimia intrakranial.¹² Cedera otak primer melibatkan gangguan fisik struktur intrakranial. Cedera tersebut meliputi kerusakan parenkim otak seperti memar, hematoma, laserasi, dan cedera aksonal difus. Cedera otak traumatik mengaktifasi beberapa jalur biokimia yang saling berhubungan, yang berperan terhadap kerusakan jaringan otak lebih lanjut. Cedera intrakranial sekunder sebagian besar dimediasi melalui peningkatan aktivitas rangsangan neurotransmitter, pembentukan antioksidan, dan produksi pro-inflamasi sitokin, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel saraf dan kematian sel. Pembentukan edema serebral, peningkatan ICP, gangguan terhadap sawar darah otak (*blood brain barrier/BBB*) dan perubahan dalam reaktivitas serebrovaskular yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sekunder jaringan saraf.¹² Setelah terjadi COT, neurotransmitter dilepaskan dalam jumlah besar oleh tubuh yang mengakibatkan peningkatan aktivitas metabolik dan deplesi adenosin tri fosfat (ATP). Kegagalan energi menyebabkan gangguan homeostasis ion dan masuknya natrium dan kalsium yang tidak terkontrol ke dalam neuron,

yang kemudian terjadi edema sitotoksik dan depolarisasi sel. Depolarisasi sel mengakibatkan pelepasan neurotransmitter seperti glutamat. Glutamat memperantarai peningkatan kalsium dalam intraselular. Akumulasi kalsium dalam sel mengaktifkan beberapa enzim intraselular menyebabkan kerusakan intraselular yang lebih parah dan kematian sel.¹²

Cedera otak traumatik berhubungan dengan pelepasan inflamasi sitokin diikuti oleh infiltrasi dan akumulasi sel inflamasi. Mediator- mediator inflamasi ini mengakibatkan cedera otak sekunder dengan menon-aktifkan asam arakidonat, jalur koagulasi, mengganggu BBB, dan menginduksi produksi nitrat oksida (NO). Nitrat oksida menyebabkan vasodilatasi yang berlebihan, yang menyebabkan gangguan autoregulasi. Selain itu, NO berkontribusi untuk pembentukan anti oksidan dan glutamat.¹² Pada sebuah penelitian yang dilakukan pada 102 tikus ditemukan bahwa pada kasus dengan COT berat atau fatal didapatkan migrasi besar-besaran sel-sel inflamasi khususnya neutrofil dan makrofag pada alveoli. Hal ini disebabkan teraktivasinya mediator-mediator inflamasi yang telah disebutkan diatas.¹³ Tingkat kesadaran adalah hal empiris yang paling dapat diandalkan dalam mengukur gangguan fungsi otak setelah COT. Memberikan informasi tentang kemampuan fungsional dari korteks serebral, beserta jaras naik pada *reticular activating system* (RAS) di batang otak. Menurunnya tingkat kesadaran menunjukkan adanya gangguan fungsi korteks serebral, gangguan transmisi rangsangan sensorik oleh batang otak atau RAS. Pasien yang koma umumnya terjadi kerusakan pada batang otak, kerusakan korteks serebral bilateral atau global yang berat.¹² Cedera otak langsung, penekanan terhadap tingkat kesadaran, ketidakmampuan dalam proteksi jalan napas, gangguan sistem pertahanan tubuh, mobilitas berkurang, dan cedera sekunder fisiopatologis adalah penyebab utama komplikasi paru.¹⁴

Pneumonia adalah komplikasi yang umum terjadi pada COT berat. Pneumonia terjadi pada 60% pasien. Pasien dengan COT berat beresiko mengalami aspirasi isi lambung. Pneumonia sering terjadi pada 5 hari pertama setelah COT.

Kuman-kuman penyebab terseringnya adalah kuman yang berada pada saluran napas atas yang berkolonisasi. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa terjadi 40–64% pasien COT berat mengalami pneumonia dan pasien dengan GCS skor terendah memiliki risiko lebih tinggi mengalami pneumonia.¹⁵ Pasien dengan COT berat juga berhubungan dengan *ventilator acquired pneumonia* (VAP) sebagai akibat sekunder penggunaan lama intubasi dan ventilasi mekanis. VAP umumnya berkembang setelah 5 hari. Umumnya kuman-kuman penyebabnya adalah bakteri gram negatif dan multiresisten.¹⁵ Pasien dengan COT berat yang menggunakan ventilasi mekanis berisiko VAP dikarenakan beberapa faktor sebagai berikut seperti tingkat penurunan kesadaran, mulut yang kering dan terbuka, mikroaspirasi akibat sekresi. Pasien dengan COT berat cenderung menggunakan ventilasi mekanik.¹⁴

Penyebab ARDS lainnya yaitu NPE. Patogenesis NPE tidak sepenuhnya dipahami. *Neurogenic pulmonary edema* berkaitan dengan stimulasi berlebihan pada sistem saraf otak (*central nerves system/CNS*) pada aktivitas *sympatho-adrenal* yang menyebabkan vasokonstriksi perifer, peningkatan aliran balik vena, menimbulkan hipertensi sistemik, peningkatan afterload ventrikel kiri dan berkurangnya stroke volume ventrikel kiri, dan kemudian darah akan terakumulasi dalam sirkulasi paru yang mengakibatkan hipertensi kapiler paru dan edema.¹² Mediator utama dalam *stress response* pada sistem saraf simpatis adalah katekolamin. Sebuah penelitian menyebutkan terdapat korelasi antara GCS dengan katekolamin plasma dimana terdapat peningkatan 4 sampai 5 kali pada GCS 3 dan 4.¹⁵ Katekolamin endogen menyebabkan penekanan selektif terhadap imunitas seluler melalui imunoinhibitor sitokin, yang kemudian menyebabkan adanya keadaan *immunocompromised* setelah COT. Secara keseluruhan efek dari beragam mekanisme yang terjadi menyebabkan penurunan terhadap sistem imun tubuh. Penekanan sel T-helper terjadi dalam waktu 24 jam setelah COT dan penekanan imunitas seluler ini berkorelasi dengan tingkat infeksi yang tinggi pada minggu pertama setelah

COT. Pada penelitian sebelumnya mengatakan bahwa infeksi merupakan komplikasi yang sering terjadi yaitu 50–65% pada pasien COT, dimana hampir setengahnya terjadi pada saluran napas bawah.¹⁵ Dengan demikian, berdasarkan mekanisme-mekanisme yang disebutkan diatas. Kombinasi dari mekanisme-mekanisme tersebut mengakibatkan adanya peningkatan kejadian dan beratnya ARDS pada pasien dengan COT berat. Terutama pada kasus pasien skor GCS yang rendah. Walaupun korelasi yang diperoleh secara statistik hanya kecil. Dalam penelitian ini juga ditemukan bahwa semua pasien yang mengalami ARDS mendapatkan diagnosis tambahan pneumonia. Ditemukan keunikan pada 1 kasus pasien GCS 8 mengalami ARDS, sebagai catatan pasien ini adalah pasien yang paling lama mendapatkan tindakan medik yaitu 13 jam. Sehingga perlu dipelajari lebih lanjut bagaimana hubungannya antara pneumonia dan lama mendapatkan tindakan medik pada kasus cedera otak traumatik.

IV. Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara skor GCS pada COT berat dan ARDS. Membuktikan kepada kita bahwa diperlukan tindakan dan perlakuan khusus dalam penanganan pasien COT berat, terutama untuk kasus skor GCS rendah. Pemberian antibiotik profilaksis direkomendasikan dan keterlambatan tindakan medik pada kasus COT berat memberikan hasil akhir yang buruk. Karenanya diperlukan penelitian selanjutnya untuk mencari hubungan dan korelasi yang lebih kuat agar tercapai tujuan dari penelitian yaitu, mencegah dan mengurangi risiko ARDS dan akhirnya tercapai hasil luaran yang baik.

Daftar Pustaka

1. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocritical Care*. 2009;11(3):417–26.
2. Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, Wu W, Dossett LA, Bossert FR, dkk. Acute lung injury in patients with traumatic injrys: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis: *J Trauma*. 2010;68(5):1121–7.
3. Salim A, Martin M, Brown C, Inaba K, Browder T, Rhee P, dkk. The presence of the adult respiratory distress syndrome does not worsen mortality or discharge disability in blunt trauma patients with severe traumatic brain injury. *Care Injured*. 2008;39:30–5.
4. Oddo M, Ndoum M, Frangos S, Mackenzie L, Chen I, Kofke Wa, dkk. Acute lung injury is an independent risk factor for brain hypoxia after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2010;67:338–44.
5. Chung P, Khan F. Traumatic brain injury (TBI): overview of diagnosis and treatment. *J Neurol Neurophysiol*. 2013;5(1):182–92.
6. Rubenfeld GD. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *J Am Med Associat*. (Online Journal) 2012 (diunduh tanggal 10 Maret 2015). Tersedia dari: <http://jama.jamanetwork.com>.
7. Pneumatikos I, Papaionnou VE. Editorial. The new Berlin definition: What is, finally, the ARDS ?. *Pneumon*. 2012;25(4):365–8.
8. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, dkk. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intens Care Med*. 2012;38:1573–82.
9. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Review article. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis*. 2013;5(3):326–34.
10. Heegaar W, Biros M. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin N Am*. 2007;25:655–78.
11. Smith M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2008;106:240–8.

12. Sande A, West C. Traumatic brain injury:a review of pathophysiology and management. *J Veterinary Emerg Crit Care*. 2010;20(2):177–90.
13. Kalsotra A, Zhao J, Anakk S, Dash PK, Strobel HW. Brain trauma leads to enhanced lung inflammation and injury: evidence for role of P4504Fs in resolution. *J Cereb Blood Flow Metabol*. 2007;27:963–74.
14. Lee K, Rincon F. Review article. Pulmonary complication in patients with severe brain injury. *Crit Care Res Prac*. 2012;10:1–8.
15. Lim HB, Smith M. Systemic complications after head injury: a clinical review. *Anaesthesia*. 2007;62:474–82.