

นิพนธ์ต้นฉบับ

ARDS ในเด็กที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

ทนาง ประสานพานิช พ.บ.*

ฐาปนา รุ่งหิรัญวัฒน์ พ.บ.*

รัชนี มโนรมย์ภัทรสาร พ.บ.*

นันทพร จิตบจรวานิช พ.บ.*

Abstract ARDS in Children at Prapokklao Hospital

Thanong Prasanphanich M.D.*

Thapana Runghiranwat M.D.*

Rachanee Manorompatarasarn M.D.*

Nanthaporn Jitkhajornwanich M.D.*

* Department of Pediatrics, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand.

J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2005;22:113–120.

- Objectives** : To describe the prevalence, predisposing factors, mortality and morbidity of a 4 year experience in children with ARDS at Prapokklao Hospital.
- Methods** : The medical records diagnosed as ARDS at Pediatric intensive care unit were retrospectively studied from 2000 to 2004. 30 children met the American–European Consensus Conference definitions for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.
- Results** : The prevalence rate of ARDS was 3.3 percent of the pediatric patients admitted at PICU. The common predisposing factors were submersion, sepsis, malignancy, pneumonia and malaria respectively. The mortality rate was 73.3 percent. The means of age, maximal PIP and PEEP, initial PCO_2 , PaO_2/FiO_2 , $A-aDO_2$ and ventilation index did not predict the mortality. But PIM score (Pediatric Index of Mortality) of the non-survivors was significantly greater than the survivors ($p=.034$). The common complications were renal complication (33.3 percent) and pulmonary air leak from ventilator (23.2 percent).
- Conclusions** : The predisposing factors of children in our study were not different from the adults. Our mortality rate was still high. To declined this mortality rate, the physicians should concern the pathophysiology of ARDS and the effects of mechanical ventilation on the lung and the novel ventilation strategies.

* กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

คำนำ

ARDS (acute respiratory distress syndrome) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการอักเสบอย่างรุนแรงของปอด แต่เดิมเรียกว่า adult respiratory distress syndrome มีรายงานครั้งแรกในผู้ใหญ่ในปี พ.ศ. 2521 โดย Ashbaugh และคณะ¹ ในปัจจุบันพบภาวะนี้ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ARDS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นมาจากหลายสาเหตุทั้งทางอายุกรรม และ ศัลยกรรม ARDS เมื่อเกิดขึ้นแล้วจะทำให้มีภาวะหายใจล้มเหลวที่มีการขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงและรวดเร็วและมีอัตราตายสูงซึ่งภาวะขาดออกซิเจนที่เกิดขึ้นไม่สามารถแก้ไขได้โดยการให้ออกซิเจนหรือช่วยหายใจธรรมดา (refractory hypoxemia) ต้องใช้ PEEP (positive end expiration pressure) จึงจะแก้ไขภาวะขาดออกซิเจนได้

ARDS เป็นสาเหตุของภาวะหายใจล้มเหลวที่สำคัญในเด็ก การศึกษาเกี่ยวกับภาวะนี้ในเด็กยังมีน้อยทำให้รายงานอุบัติการณ์ยังต่ำกว่าของผู้ใหญ่ และการดูแลรักษาในเด็กยังต้องอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาในผู้ใหญ่เป็นส่วนใหญ่ ปัจจุบันคำนิยามของ ARDS มีมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปแล้ว กุมารแพทย์จึงตระหนักและวินิจฉัยภาวะ ARDS ในเด็กเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ งานวิจัยและแนวคิดเกี่ยวกับการรักษาได้มีการพัฒนาอย่างมากในผู้ใหญ่ทำให้การรักษาได้ผลดีขึ้นมาก ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างมากที่ควรจะมีการศึกษาภาวะ ARDS ทั้งในด้านข้อมูลพื้นฐานและการนำเอาแนวคิดใหม่ ๆ มาประยุกต์ใช้ในการรักษาในผู้ป่วยเด็ก

วัตถุประสงค์

การวิจัยนี้เพื่อศึกษาหาความชุกของภาวะ ARDS ในหออภิบาลผู้ป่วยเด็กวิกฤต ที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ ARDS ผลการรักษา และปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบ retrospective longitudinal descriptive study

รูปแบบวิธีวิจัย

ศึกษาย้อนหลังโดยการรวบรวมแฟ้มประวัติ ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยและลงบันทึกในเวชระเบียนว่ามีภาวะ ARDS ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2544 ถึงปีพ.ศ. 2547 ทุกแฟ้มประวัติที่ได้จะรับการตรวจสอบว่ามีลักษณะอาการและผลการตรวจตรงตามกับคำนิยามของ ARDS ตามที่ได้กำหนดไว้หรือไม่ แฟ้มประวัติของผู้ป่วยรายใดที่ไม่ตรงตามคำนิยามของ ARDS จะไม่นำมารวมในการศึกษา ข้อมูลที่รวบรวมได้แก่ เพศ อายุ ผลการรักษา สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ ARDS ผลการตรวจ arterial blood gas การตั้งค่าการใช้เครื่องช่วยหายใจ และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

คำนิยามของ ARDS ใช้คำนิยามของ AECC (American-European Consensus Conference) ในปี พ.ศ. 2543² คือ

1. อาการขาดออกซิเจนจากพยาธิสภาพในปอดอย่างเฉียบพลัน
2. ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดซึ่งคำนวณจาก $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ต้องมีความรุนแรงโดย หากค่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ให้เรียกว่า acute lung injury

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ ให้เรียกว่า acute respiratory distress syndrome

3. ภาพรังสีทรวงอก เป็นแบบ bilateral infiltration

4. ค่า pulmonary-artery wedge pressure < 18 mmHg หรือ ไม่มี clinical evidence of left atrial hypertension เพื่อ exclude ภาวะ cardiogenic pulmonary edema

สูตรที่ใช้ในการคำนวณมีดังนี้

1. $\text{A-aDO}_2 \text{ gradient} = (\text{FiO}_2 \times 713 - \text{PaCO}_2 / 0.8) - \text{PaO}_2$
2. $\text{Ventilation index} = \text{PaCO}_2 \times (\text{PIP} - \text{PEEP}) \times \text{respiratory rate} / 1000$

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การสรุปข้อมูล (summarization of data)

จำนวนเด็กที่มีภาวะ ARDS เป็นหน่วยนับตามจำนวนรายที่พบ และคำนวณความชุกเป็นค่าร้อยละของจำนวนเด็กที่รับเข้ารักษาในหออภิบาลผู้เด็กวิกฤตทั้งหมด

2. การทดสอบสมมติฐาน (hypothesis testing)

เปรียบเทียบหาข้อแตกต่างของตัวแปรต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตกับกลุ่มที่เสียชีวิตโดยวิธี independent-samples t-test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ ARDS และมีลักษณะอาการและผลการตรวจตรงตามคำนิยามที่ได้กำหนดจำนวนทั้งสิ้น 30 คน โดยเป็น acute lung injury 3 คน และ acute respiratory distress syndrome 27 คน คิดเป็นความชุกเท่ากับร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษานในหออภิบาลผู้ป่วยเด็กวิกฤต เป็นชาย 16 คนและหญิง 14 คน อายุเฉลี่ย 5.5 ± 4.6 ปีอายุน้อยที่สุดที่พบคือ 2 เดือน จำนวนวันนอนเฉลี่ย 18.1 ± 19.8 วัน จำนวนวันใส่เครื่องช่วยหายใจเฉลี่ย 10.8 ± 13.5 วัน สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ ARDS แสดงรายละเอียดในตารางที่ 1 พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่ที่พบบ่อยที่สุดคือ จมน้ำ รองลงมาได้แก่ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด มะเร็ง ปอดบวม มาลาเรีย และ โรคเอดส์ ตามลำดับ จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต 22 คน (ร้อยละ 73.3)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ อายุ การตั้งสูงสุดของเครื่องช่วยหายใจ ผลวิเคราะห์แรงดันก๊าซในหลอดเลือดแดงที่ตรวจพบภาวะ ARDS ครั้งแรก และ PIM scores ระหว่างของกลุ่มที่เสียชีวิตและกลุ่มที่รอดชีวิต

	Non-survivors(N=22)		Survivors(N=8)		p value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age (year)	5.57	5.00	5.50	3.63	.970
Maximal PIP (cmH ₂ O)	38.00	11.56	29.75	6.69	.069
Maximal PEEP(cmH ₂ O)	8.50	2.02	7.50	3.07	.413
PCO ₂ (mmHg)	39.32	17.61	36.21	6.81	.634
PaO ₂ /FiO ₂	91.95	55.98	129.60	66.02	.131
A-aDO ₂	526.77	119.45	450.82	149.44	.161
Ventilation index	36.36	31.43	22.81	8.56	.244
Pim score	0.3774	0.3226	0.1140	0.1171	.034

ตารางที่ 1 โรคที่เป็นสาเหตุของภาวะ ARDS

โรคที่เป็นสาเหตุ	จำนวน	ร้อยละ
Submersion	8	26.7
Sepsis	4	13.3
Malignancy	4	13.3
Pneumonia	3	10.0
Malaria	3	10.0
HIV	2	6.7
Burn	1	3.3
Encephalopathy	1	3.3
Hydrocarbon poison	1	3.3
Meningitis	1	3.3
SLE	1	3.3
Snake bite	1	3.3
รวม	30	100.0

ถ่านำ อายุ ค่า PIP และ PEEP สูงสุดของเครื่องช่วยหายใจ ค่า PCO₂, PaO₂/FiO₂, A-aDO₂ และ ventilation index ของผลวิเคราะห์แรงดันก๊าซในหลอดเลือดแดงที่ตรวจพบภาวะ ARDS ครั้งแรก และค่า mortality prediction model ของ PIM (pediatric index of mortality) มาเปรียบเทียบกับกันระหว่างของกลุ่มที่เสียชีวิตและกลุ่มที่รอดชีวิตพบว่า ค่า PIM scores เพียงอย่างเดียวที่มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=.034$) แสดงรายละเอียดในตารางที่ 2

สำหรับภาวะแทรกซ้อนพบว่า มีลมในช่องปอด จากการใส่เครื่องช่วยหายใจเด็ก 7 คน (ร้อยละ 23.3) ภาวะแทรกซ้อนทางตับ 5 คน (ร้อยละ 16.7) ภาวะแทรกซ้อนทางไต 10 คน (ร้อยละ 33.3) ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดและหัวใจ 8 คน (ร้อยละ 26.7) ภาวะแทรกซ้อนทางประสาท 9 คน (ร้อยละ 30.0) และภาวะแทรกซ้อนทางโลหิต 9 คน (ร้อยละ 30.0) แสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

วิจารณ์

ARDS มีรายงานครั้งแรกในผู้ใหญ่ในปี พ.ศ. 2510 โดย Ashbaugh และคณะ¹ เนื่องจากรายงานในระยะแรก ๆ ไม่ได้กำหนดเกณฑ์แน่นอนในการวินิจฉัย ทำให้นิยามของ ARDS แตกต่างกันไปในแต่ละรายงาน จึงมีความพยายามที่จะนิยามให้ชัดเจนขึ้นเพื่อประโยชน์ในการศึกษาวิจัยให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องและมีประโยชน์ในการดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ปี พ.ศ. 2531 Murray และคณะเสนอให้ใช้ lung injury score โดยให้คะแนนจากระดับ PEEP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, static lung compliance และความผิดปกติของภาพรังสีปอด เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย³ ปี พ.ศ. 2537 American-European Consensus Conference (AECC) on ARDS ให้นิยาม ซึ่งเป็นที่ยอมรับและนิยมใช้ในปัจจุบัน เป็นข้อตกลงใหม่ที่ได้รวมถึงการวางแผนทางการใช้เครื่องช่วยหายใจ การใส่ยา การดูแลรักษาที่จำเพาะต่อโรค และการรักษาแบบประคับประคอง ทั้งนี้เพื่อให้การรักษา ARDS เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และประสิทธิภาพที่ดีที่สุดในอนาคต²

อุบัติการณ์ของ ARDS จะแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาเพราะใช้คำนิยามที่ไม่ตรงกัน การศึกษาในผู้ใหญ่จาก Scandinavia ที่ใช้คำนิยามของ AECC พบว่ามีอุบัติการณ์อยู่ที่ 17.9 ต่อ 100,000 สำหรับ acute lung injury และ 13.5 ต่อ ประชากร 100,000 คนต่อปี สำหรับ ARDS⁴ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ จะพบความชุกของ ARDS ประมาณร้อยละ 15-18 ในผู้ใหญ่ในเด็กรายงานจากต่างประเทศพบความชุกของ

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนจาก ARDS

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวน(ร้อยละ)
Pulmonary air leak	7(23.3)
Hepatic complication	5(16.7)
Renal complication	10(33.3)
CVS complication	8(26.7)
CNS complication	9(30.0)
Hematologic complication	9(30.0)

โรคได้ประมาณร้อยละ 0.6-7.2 ของผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยเด็กวิกฤต⁵⁻⁶ การศึกษานี้พบความชุกของโรคร้อยละ 3.3 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่พบร้อยละ 3.6⁷

ภาวะ ARDS มีอัตราการตายที่สูง การศึกษาในผู้ใหญ่ช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2528 ถึง พ.ศ. 2537 พบว่าอัตราการตายจะมากกว่าร้อยละ 50 แต่การศึกษาในระยะหลังพบว่าอัตราการตายต่ำลงเหลือประมาณร้อยละ 32-45^{8,9} อัตราตายของผู้ป่วย ARDS ที่ลดลงในระยะหลังนี้น่าจะเป็นเพราะว่ามีการปรับปรุงการรักษาทั้ง supportive care การรักษาที่จำเพาะต่อโรคที่ดีขึ้น มีการให้ยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น มีเครื่องช่วยหายใจที่ดีขึ้น รวมถึงเทคนิควิธีการรักษาที่ดีขึ้นเรื่อย ๆ¹⁰⁻¹³ อัตราตายของผู้ป่วย ARDS ในเด็กพบว่าอยู่ในช่วงร้อยละ 5 ถึง 30¹⁴⁻¹⁷ สาเหตุที่อัตราการตายในเด็กแต่ละรายงานแตกต่างกันมากอาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษายังมีน้อย และการให้คำนิยามที่ไม่ตรงกัน การศึกษานี้พบว่าอัตราการตายสูงมากคือร้อยละ 73

การพยากรณ์ของโรคในเด็กจะแตกต่างจากผู้ใหญ่ ในผู้ใหญ่พบว่าปัจจัยเสี่ยงในช่วงแรกของโรคที่มีผลต่อการเสียชีวิตได้แก่ chronic liver disease, nonpulmonary organ dysfunction, sepsis, ผู้สูงอายุ และการที่สมรรถภาพปอดไม่ดีขึ้นภายในสัปดาห์แรก หลังการรักษา¹⁸⁻²¹ สำหรับค่าอัตราส่วน partial pressure ของ arterial oxygen ต่อ fraction of inspired oxygen และค่า lung injury score แต่ในเด็กพบว่า

ดัชนีชี้วัดการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจน (indexes of oxygenation) และ PRISM score ในช่วงแรกของโรค เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต^{5,7,22-24} การศึกษานี้พบว่า ค่า PIM score เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพียงอย่างเดียว ดัชนีชี้วัดการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ซึ่งตรงกับการศึกษาในผู้ใหญ่

แต่ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ไม่สามารถมาใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับการหยุดการรักษาของแพทย์ได้ แต่สามารถใช้เป็นหลักเกณฑ์คัดแยกผู้ป่วยที่มีความรุนแรงที่อาจต้องพิจารณาให้การรักษาแนวทางอื่นนอกเหนือไปจากการใช้เครื่องช่วยหายใจตามปกติ เช่น high frequency ventilation หรือ extracorporeal membrane oxygenation เป็นต้น ในประเทศไทยได้เริ่มมีการนำเครื่องช่วยหายใจแบบ high frequency oscillatory ventilator มาใช้รักษาผู้ป่วยเด็ก ARDS ที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบว่าอัตราการตายในเด็กเหล่านี้เท่ากับร้อยละ 48.6 ซึ่งสรุปได้ว่าถ้าใช้กับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ตั้งแต่ในระยะของโรคจะช่วยลด ventilator induce lung injury และลดอัตราการเสียชีวิตได้²⁵

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด ARDS แบ่งออกได้เป็น

สาเหตุโดยตรงและสาเหตุโดยอ้อม²⁶ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4 พยาธิสภาพของ ARDS สามารถแบ่งตามการดำเนินโรคออกเป็น 3 ระยะคือระยะที่ 1 exudative phase ระยะนี้อยู่ในช่วง 1-7 วันแรก ระยะที่ 2 fibro-proliferative phase ระยะนี้อยู่ในช่วงวันที่ 7-21 ของโรค และระยะที่ 3 fibrotic phase ระยะนี้จะพบในผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนานเกิน 3-4 สัปดาห์ มักจะมี lung remodeling เกิดเป็น fibrosis และ alveoli อาจมีรูปร่างเปลี่ยนไปรวมกันเป็น cyst คล้าย bronchopulmonary dysplasia ในทารกแรกเกิด ในรายที่รุนแรงจะมี lung fibrosis ทั่ว ๆ ไป²⁷

ผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากภาวะ ARDS ส่วนหนึ่งจะมีความผิดปกติของระบบหายใจหลงเหลืออยู่ โดยอาการจะดีขึ้นตามลำดับจนคงที่ภายในเวลา 6-12 เดือน^{28,29} ความผิดปกติของระบบหายใจที่พบในเด็กคล้ายกับในผู้ใหญ่แต่รุนแรงกว่า^{30,31} อาการที่พบได้แก่ อาการไอ หอบเหนื่อยขณะออกกำลังกาย ภาพรังสีทรวงอกพบความผิดปกติได้ร้อยละ 22-57 ความผิดปกติของสมรรถของปอดเป็นแบบ mixed obstruction และ restriction นอกจากนี้ยังพบว่า diffusing capacity ลดลง

ตารางที่ 4 สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด ARDS

Direct lung injury	Indirect lung injury
Common causes	Common causes
Pneumonia	Sepsis
Aspiration of gastric contents	Severe trauma with shock and multiple transfusions
Less common causes	Less common causes
Pulmonary contusion	Cardiopulmonary bypass
Fat emboli	Drug overdose
Near-drowning	Acute pancreatitis
Inhalational injury	Transfusions of blood products
Reperfusion pulmonary edema after lung transplantation or pulmonary embolectomy	

ดังนั้นเพื่อให้เข้าใจถึงหลักการในการรักษาผู้ป่วย ARDS ดีขึ้น มีความจำเป็นอย่างมากที่จะต้องเข้าใจการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพในปอดที่เกิดขึ้น การเกิดภาวะ barotrauma / volutrauma จากการใช้เครื่องช่วยหายใจที่ไม่เหมาะสม การใช้เครื่องช่วยหายใจโดยใช้ความดันที่สูงเกินไปจะก่อให้เกิด high transalveolar stretching forces ซึ่งต่อมาจะทำให้เกิด tissue edema และมีการทำลายของเนื้อปอด³² ความเข้าใจเกี่ยวกับเรื่องเหล่านี้ทำให้เกิดแนวคิดใหม่ ๆ ในการรักษาด้วยเครื่องหายใจโดยใช้หลักการแบบ open lung หรือ lung protective ventilation strategies แนวคิดใหม่เหล่านี้ถึงแม้จะมีการศึกษาและนำมาใช้ในผู้ป่วยอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน แต่การศึกษาในเด็กเกี่ยวกับเรื่องเหล่านี้ยังมีน้อย³³

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าภาวะ ARDS เป็นภาวะที่กุมารแพทย์ควรให้ความสนใจเพราะพบได้ไม่น้อยในผู้ป่วยเด็กภาวะวิกฤติเช่นเดียวกับผู้ใหญ่ เมื่อเกิดขึ้นแล้วจะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงและรวดเร็วและมีอัตราการตายสูง ในเด็กควรมีการศึกษาและนำหลักการรักษาด้วยเครื่องหายใจแนวใหม่มาใช้เพื่อลดอัตราการตายในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตอาจต้องพิจารณาให้การรักษาแนวทางอื่นเช่น high frequency ventilation นอกเหนือไปจากการใช้เครื่องช่วยหายใจตามปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, 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.
3. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
4. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, 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* 1995;159:1948-61.
5. Davis SL, Fuhrman DP, Castarino AT. Adult respiratory distress syndrome in children : Associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr* 1993;123:35-45.
6. Costil J, Cloup M, Leclerc F, et al. Acute respiratory distress syndrome in children : multicenter collaborative study of the French group of pediatric intensive care. *Pediatr Pulmonol* 1995;11(Suppl):106.
7. Ekasilp C, Staworn D, Laohaphand C. Acute severe hypoxemic respiratory failure in pediatric patients : Incidence, etiology, associated complications, morbidity and mortality, and predictors of outcome. *J Ped Crit Care Med* 2000;1(suppl):144.
8. Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999;116 (1 suppl):S74-82.
9. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med* 1996;22:519-29.

10. The ARDS network ventilation with low tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the ARDS. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.
11. ATS, European Society of intensive care, the society de Reanimation de Langue Francaise. International consensus conferences in intensive care medicine : ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2118–24.
12. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective randomized, controlled clinical trial comparing traditional vs reduced tidal volume ventilation in ARDS patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492–8.
13. Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of ARDS. *Clin Chest Med* 1996; 17:555–75.
14. Dahlem P, Van Aalderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J* 2003;22:980–5.
15. Curley MA, Thompson JE, Arnold JH. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury. *Chest* 2000;118:156–63.
16. Randolph AG, Meert KL, O’Neil ME et al. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 1334–40.
17. Wang JD, Wang TM, Chi CS. Clinical spectrum of acute respiratory distress syndrome in a tertiary pediatric intensive care unit. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:202–7.
18. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1818–24.
19. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU : comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1159–64.
20. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1076–81.
21. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, DeLeo J. Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1518–26.
22. Tamburro RF, Bugnitz MC, Stidhan GL. Alveolar-arterial oxygen gradient as a predictor of outcome in patients with nonneonatal pediatric respiratory failure. *J Pediatr* 1991;119:935.
23. Timmons OD, Haven PL, Fackler JC. Predicting death in pediatric patients with acute respiratory failure. *Chest* 1995;108:789.
24. Rivera VA, Butt W, Shann F. Predictors of mortality in children with respiratory failure: Possible indications for ECMO. *Anaeth Intensive Care* 1990;18:385–9.
25. Lochindarat S, Srisan P, Jatanachai P. Factors effecting the outcome of acute respiratory distress syndrome in pediatric patients treated with high frequency oscillatory ventilation. *J Med Assoc Thai* 2003;86:18–27.

26. Ware LB, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342(18):1334-49.
27. Tomashefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2000;21:435-66.
28. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Eur Respir J 2003; 42:2S-9S.
29. Ghio AJ, Elliott CG, Crapo RO, et al. Impairment after ARDS : An evaluation based on ATS recommendation. Am Rev Resp Dis 1989;139: 1158-62.
30. Fanconi S, Kramer R, Weber J. Long term sequelae in children surviving adult respiratory distress syndrome. J Pediatr 1985;106:218-22.
31. Weiss I, Ushay M, DeBruin W, et al. Respiratory and cardiac function in children after acute hypoxemic respiratory failure. Crit Care Med 1996;24:148-54.
32. McHugh LG, Milberg JA. Whitcomb ME, et al. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:90-4.
33. Carpenter T. Novel approaches in conventional mechanical ventilation for paediatric acute lung injury. Paediatric respiratory reviews 2004;5231-7.