

ĐẠI DỊCH CÚM A/H1N1-2009

Đặc điểm – nguyên tắc xử trí biến chứng viêm phổi và suy hô hấp cấp

TS.BS Đỗ Quốc Huy*

Mục tiêu:

- Nắm được diễn biến tình hình đại dịch cúm A/H1N1 về mức độ lây lan và sự nguy hiểm.
- Hiểu được biến chứng chủ yếu của cúm gây tử vong là viêm phổi với đặc trưng nổi bật là giảm oxy hóa máu nghiêm trọng, không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường.
- Nhớ được 04 nguyên tắc xử trí cúm có biến chứng viêm phổi nhằm làm giảm tỉ lệ tử vong.

I. MỨC ĐỘ LÂY LAN VÀ NGUY HIỂM CỦA ĐẠI DỊCH CÚM A/H1N1-2009

Trường hợp đầu tiên mắc bệnh cúm A(H1N1) được phát hiện hồi tháng 3 năm 2009 ở Mexico, sau 1 tháng thì đã ghi nhận bệnh lây lan thành dịch sang các bang Texas, California, rồi nhanh chóng lan ra nhiều vùng, bang tại Mỹ và các nước ở Bắc Bán cầu. Ngày 25/4 tổ chức y tế thế giới (WHO) mới chỉ đưa ra cảnh báo bệnh dịch lây cấp độ 3 (chưa có lây từ người sang người), nhưng 5 ngày sau nâng lên cấp độ 4 (đã có bằng chứng lây từ người sang người) và 6 tuần sau đã nâng lên mức độ đại dịch (cấp 6 - lây lan rộng khắp trong cộng đồng). Như đã biết ở các đại dịch cúm trước, virus cúm cần hơn sáu tháng để lây lan trên diện rộng nhưng virus cúm A(H1N1) hiện nay chỉ cần chưa đầy sáu tuần.

Tại Việt nam, ngày 31/5/2009 trường hợp nhiễm cúm A(H1N1) đầu tiên được phát hiện là một du học sinh từ Mỹ về và suốt trong thời gian hơn 2 tháng (31/5 đến 8/7) mới chỉ có 262 ca được xác nhận có nhiễm virus cúm A(H1N1), không có ca nặng và chưa có tử vong, nhưng khi bệnh dịch cúm bắt đầu lây ra cộng đồng, đặc biệt là ở một trường học tại thành phố Hồ Chí Minh thì số ca đã tăng lên nhanh chóng. Chỉ hơn 03 tháng số trường hợp nhiễm bệnh đã tăng lên là 7.156 (tính đến 17h00 ngày 21/9/2009), (hơn gần gấp 30 lần) và với tốc độ này sẽ còn tăng lên tiếp. Tuy lây lan nhiều và nhanh như vậy nhưng cho đến hiện nay cả nước mới chỉ có 09 trường hợp tử vong (do biến chứng viêm phổi nặng dẫn đến suy hô hấp cấp tiên triễn và suy đa tạng). Kinh nghiệm ở các quốc gia lưu hành dịch bệnh trước và nặng hơn so với Việt Nam (Hoa Kỳ, Mexico, Nhật, Thái Lan, ...) cho thấy khi bệnh dịch đã lan ra cộng đồng thì tốc độ lây truyền sẽ theo cấp số nhân và nguy cơ bệnh nặng và số tử vong sẽ tăng đáng kể. Do đó việc không ngừng cảnh giác

* *Bộ môn Cấp Cứu Hồi Sinh và Chống Độc, Đại Học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.*

với tình hình diễn biến dịch và chủ động có kế hoạch ứng phó kịp thời là hết sức quan trọng.

Mặc dù cúm A(H1N1) hiện nay đã lây lan mạnh từ người sang người ở cấp cộng đồng, song độc lực của nó hiện tại là không cao, tỷ lệ tử vong vẫn còn ở mức tương đương với cúm mùa thông thường (0,2 đến 0,5 %). Chúng ta cần tránh những phản ứng “thái quá” như lo sợ, hoảng loạn hoặc “phong tỏa” hàng loạt trên diện rộng vì có thể gây ra những hệ quả nghiêm trọng trên bình diện xã hội và kinh tế. Mặt khác cũng cần tránh suy nghĩ chủ quan (không có gì phải sợ !?) vì diễn biến tình hình có thể không lường trước được do nguy cơ kết hợp hai dòng virus cúm A(H1N1) với cúm A(H5N1) – cúm gia cầm vốn vẫn đang âm ỉ lưu hành có độc lực cực kỳ đáng sợ (tỷ lệ tử vong rất cao: trên 50 – 90 %) tạo ra loại virus mới có độc lực cao của virus cúm A(H5N1) và tốc độ lây lan nhanh của cúm A(H1N1), khi đó sẽ là đại họa cho nhân loại.

II. CƠ CHẾ LÂY TRUYỀN CÚM

Bệnh dịch cúm A(H1N1) có thể lây lan qua 03 con đường:

- Đường lây truyền chủ yếu là “Giọt bắn” (giọt chất tiết hô hấp bắn ra khi ta ho, khạc, hắt hơi, ... có kích thước $> 5 \mu\text{m}$ có thể di chuyển với vận tốc 30 – 80cm/giây trong khoảng cách 1m). (Hình 1).
- Ngoài ra có thể lây truyền qua “Tiếp xúc” (lây truyền qua bàn tay tiếp xúc với dịch tiết trên bề mặt vật dụng xung quanh người bệnh...) và
- Qua “Không khí” (do giọt nước bọt hay hơi thở dạng khí dung có kích thước $< 5 \mu\text{m}$, bay lơ lửng trong không khí với vận tốc có thể đến 0,06–1,5cm /giây và có thể bay xa đến 50 m).



Hình 1: giọt bắn chất tiết khi ta ho, hắt xì....!!!

III. CHẨN ĐOÁN

Dựa trên các yếu tố và triệu chứng sau:

1. Yếu tố dịch tễ: không còn có giá trị khi bệnh dịch đã lây lan ra cộng đồng

Trong vòng 7 ngày:

- Sống hoặc đến từ vùng có cúm A (H1N1).
- Tiếp xúc gần với người bệnh, nguồn bệnh: nghi ngờ, có thể hoặc đã xác định mắc cúm A (H1N1).

2. Lâm sàng:

2.1. Nhiễm cúm không có biến chứng

Bệnh diễn biến cấp tính và có một số biểu hiện sau đây:

- Sốt.
- Các triệu chứng về hô hấp trên:
 - + Viêm long đường hô hấp trên.
 - + Đau họng.
 - + Ho khan hoặc có đờm.
- Các triệu chứng khác: đau đầu, đau cơ, mệt mỏi, nôn, tiêu chảy.

2.2. Nhiễm cúm có biến chứng

Viêm phổi là biến chứng thường gặp nhất của cúm, tuy nhiên có thể có một số biến chứng khác đặc biệt là liên quan đến cơ vân và thần kinh trung ương:

- Viêm phổi. Đặc điểm của biến chứng viêm phổi trong cúm là:
 - + Là biến chứng thường gặp nhất, đặc biệt ở nhóm đối tượng có nguy cơ cao là có sẵn tiềm ẩn các bệnh lý mạn tính (tim mạch, hô hấp, tiểu đường, thận, huyết học, suy giảm miễn dịch,...), lớn tuổi, có thai, chăm sóc tập trung (dưỡng lão, mô côi,...)
 - + Các triệu chứng về hô hấp bao gồm ho khan hoặc có đờm, tức ngực, thở nhanh, tím tái..., có thể có ran khi nghe phổi là không đặc hiệu nhưng **diễn biến rất nhanh chóng tới suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) với đặc trưng là tình trạng suy giảm oxy hóa máu nghiêm trọng, không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường** và suy đa tạng.
 - + Có thể là viêm phổi do virus cúm nguyên phát hoặc viêm phổi vi khuẩn bội nhiễm thứ phát sau nhiễm virus cúm hoặc hỗn hợp trộn lẫn cả hai loại.
- Viêm cơ và tiêu cơ vân (Myositis và Rhabdomyolysis): thường gặp ở trẻ em, chủ yếu là đau cơ (myalgias) chi dưới, hiếm hơn là viêm cơ thực sự và tiêu cơ vân.
- Thần kinh trung ương: viêm não, viêm màng não, viêm tủy ngang, Guillain-Barré.

- Tim mạch: có thể có viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim.

3. Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm chẩn đoán căn nguyên:
 - + Real time RT-PCR là xét nghiệm xác định vi rút cúm A(H1N1). Bệnh phẩm là dịch ngoáy họng, dịch tỵ hầu, dịch phế quản (lấy càng sớm càng tốt).
 - + Nuôi cấy vi rút: thực hiện ở những nơi có điều kiện.
- Công thức máu: số lượng bạch cầu bình thường hoặc giảm nhẹ.
- Đánh giá tình trạng giảm oxy hóa máu khi có biểu hiện của viêm phổi:
 - + Độ bão hoà oxy mạch (SpO_2): dưới 92%.
 - + Khí máu: PaO_2 giảm dưới 85 mmHg. Tỷ lệ PaO_2/FiO_2 dưới 300 khi có tổn thương phổi cấp (ALI), dưới 200 khi có suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS).
- X quang phổi:
 - + Có thể có biểu hiện của viêm phổi không điển hình.
 - + Tổn thương thâm nhiễm lan toả một bên hoặc hai bên, tiến triển nhanh. Nên chụp phổi 1-2 lần trong ngày ở giai đoạn cấp.

4. Tiêu chuẩn chẩn đoán cúm A(H1N1):

4.1. Trường hợp nghi ngờ:

- Có yếu tố dịch tễ (không còn giá trị khi bệnh dịch đã lây ra cộng đồng)
- Sốt và triệu chứng viêm long đường hô hấp.

4.2. Trường hợp xác định đã mắc bệnh:

- Có biểu hiện lâm sàng cúm.
- Xét nghiệm dương tính khẳng định nhiễm vi rút cúm A (H1N1).

4.3. Người lành mang vi rút:

Không có biểu hiện lâm sàng nhưng xét nghiệm có cúm A(H1N1). Những trường hợp này cũng phải được báo cáo.

5. Phân độ lâm sàng khi có viêm phổi:

Căn cứ vào:

- Mức độ thiếu oxy máu khi thở khí trời:
 - + Ưu tiên theo dõi khí máu
 - + Áp dụng rộng rãi đo SpO_2
- Mức độ tổn thương phổi: Bắt buộc phải chụp Xquang phổi.

5.1. Nặng:

- Khó thở, tím
- SpO₂ < 88%
- PaO₂ < 50 mmHg
- Xquang phổi: Thâm nhiễm lan toả hai bên
- Có thể suy đa tạng, sốc.

5.2. Trung bình:

- Khó thở, tím
- SpO₂ từ 88 – 92 %
- PaO₂ từ 50 – 65 mmHg
- Xquang phổi: Thâm nhiễm khu trú 2 bên hoặc lan toả 1 bên.

5.3. Nhẹ:

- Không khó thở
- SpO₂ > 92%
- PaO₂ > 65 mmHg
- Xquang phổi: Thâm nhiễm khu trú một bên hoặc tổn thương không rõ rệt.
- Lưu ý: Lâm sàng diễn biến rất nhanh vì vậy cần theo dõi sát.

IV. ĐIỀU TRỊ CÚM

1. Nguyên tắc chung:

- Bệnh nhân phải được cách ly và thông báo kịp thời cho cơ quan y tế dự phòng.
- Dùng thuốc kháng vi rút đơn độc hoặc kết hợp (oseltamivir, zanamivir) càng sớm càng tốt, kể cả các trường hợp tiếp xúc trực tiếp với người bệnh và có sốt.
- Điều trị hỗ trợ trong những trường hợp nặng.
- Điều trị tại chỗ ở những cơ sở thích hợp và yêu cầu tuyến trên giúp đỡ đối với những trường hợp nặng.

2. Điều trị bằng thuốc kháng vi rút:

2.1. Thuốc Oseltamivir (Tamiflu):

- Người lớn và trẻ em trên 13 tuổi: 75mg × 2 lần/ngày × 5 ngày.
- Trẻ em từ 1-13 tuổi: dùng dung dịch uống tùy theo trọng lượng cơ thể
 - + < 15 kg: 30 mg x 2 lần/ngày × 5 ngày.
 - + 16 – 23 kg: 45 mg x 2 lần/ngày × 5 ngày.

- + 24 – 40 kg: 60 mg x 2 lần/ngày x 5 ngày.
- + > 40 kg: 75 mg x 2 lần/ngày x 5 ngày.
- Trẻ em dưới 12 tháng:
 - + < 3 tháng: 12 mg x 2 lần/ngày x 5 ngày.
 - + 3 – 5 tháng: 20 mg x 2 lần/ngày x 5 ngày.
 - + 6 – 11 tháng: 25 mg x 2 lần/ngày x 5 ngày.

2.2. Thuốc Zanamivir (Relenza):

- Dạng hít định liều.
- Sử dụng trong các trường hợp:
 - + Không có oseltamivir,
 - + Chậm đáp ứng hoặc kháng với oseltamivir.
- Liều dùng:
 - + Người lớn và trẻ em trên 7 tuổi: 2 lần xịt 5mg x 2 lần/ngày.
 - + Trẻ em: Từ 5 – 7 tuổi: 2 lần xịt 5 mg x 1 lần/ngày.

2.3. Chú ý:

- Trường hợp nặng có thể kết hợp oseltamivir và zanamivir.
- Trường hợp đáp ứng chậm với thuốc kháng vi rút: thời gian điều trị có thể kéo dài đến khi xét nghiệm hết vi rút.
- Cần theo dõi chức năng gan, thận để điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

3. Điều trị hỗ trợ

3.1. Hạ sốt.

Chỉ dùng paracetamol khi nhiệt độ trên 39^oC (không dùng thuốc hạ sốt nhóm salicylate như aspirin).

3.2. Bảo đảm chế độ dinh dưỡng và chăm sóc.

- Dinh dưỡng:
 - + Người bệnh nhẹ: cho ăn bằng đường miệng.
 - + Người bệnh nặng: cho ăn sữa và bột dinh dưỡng qua ống thông dạ dày.
 - + Nếu người bệnh không ăn được phải kết hợp nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.
- Chăm sóc hô hấp: giúp người bệnh ho, khạc; vỗ rung vùng ngực; hút đờm.
- Uống đủ nước.

3.3. Điều trị biến chứng nếu có (xem dưới đây)

4. Điều trị biến chứng viêm phổi trong cúm A(H1N1):

4.1. Nguyên tắc điều trị

- Xác định mức độ nặng để quyết định trình tự ưu tiên.
- Tích cực sửa chữa tình trạng giảm oxy máu.
- Dùng thuốc kháng virut và kháng sinh chống bội nhiễm.
- Hồi sức tích cực chống suy đa tạng

4.2. Tích cực sửa chữa tình trạng giảm oxy máu

Giảm oxy máu đáng kể và tiến triển rất nhanh là đặc điểm quan trọng nhất của biến chứng viêm phổi trong cúm A(H1N1). Việc điều trị tình trạng giảm oxy máu tùy thuộc vào mức độ nặng của viêm phổi và tình hình trang thiết bị có sẵn của cơ sở y tế

4.2.1. Oxy liệu pháp thông thường dành cho các trường hợp nhẹ

- Chỉ định: Khi có giảm oxy hoá máu nhẹ
 - + $SpO_2 \leq 92\%$ hay $PaO_2 \leq 65\text{mmHg}$
 - + Tăng công thở: Thở nhanh, rút lõm ngực.
- Thở oxy qua gọng mũi: 1-5 lít/phút sao cho $SpO_2 > 92\%$.
- Thở oxy qua mặt nạ đơn giản: Oxy 6-12 lít/phút khi thở oxy qua gọng mũi không giữ được $SpO_2 > 92\%$.
- Thở oxy qua mặt nạ có túi: Lưu lượng oxy đủ cao để không xẹp túi khí ở thì thở vào, khi mặt nạ đơn giản không hiệu quả.

4.2.2. Oxy liệu pháp bằng CPAP:

- CPAP được chỉ định khi tình trạng giảm oxy máu không được cải thiện bằng các biện pháp thở oxy, $SpO_2 < 92\%$. Nếu có điều kiện, ở trẻ em nên chỉ định thở CPAP ngay khi thất bại với thở oxy qua gọng mũi.
- Tiến hành thở CPAP: tốt nhất dùng CPAP với hệ thống tạo CPAP bằng lưu lượng kế Oxy và khí nén để có thể điều khiển được FiO_2 theo nhu cầu:
 - + Chọn mặt nạ (người lớn, trẻ lớn) hoặc gọng mũi (trẻ nhỏ) phù hợp.
 - + Bắt đầu cho thở với CPAP = 5 cmH₂O và $FiO_2 = 40\%$.
 - + Điều chỉnh mức CPAP theo lâm sàng với mức thay đổi 1 cmH₂O/lần để duy trì $SpO_2 > 92\%$. Mức CPAP tối đa có thể đạt tới 10 cmH₂O. FiO_2 thay đổi 10% mỗi lần sau khi thay đổi mức CPAP mà chưa đạt mục tiêu oxy hóa máu.

4.2.3. Thông khí cơ học (nhân tạo):

- Chỉ định:
 - + Thở CPAP hoặc thở oxy không cải thiện được tình trạng giảm oxy máu ($SpO_2 < 90\%$ với CPAP = 10 cmH₂O).
 - + Người bệnh bắt đầu có dấu hiệu xanh tím, thở nhanh nông.
- Nguyên tắc thông khí nhân tạo:
 - + Mục tiêu: $SpO_2 > 92\%$ với FiO_2 bằng hoặc dưới 0,6
 - + Nếu không đạt được mục tiêu trên có thể chấp nhận mức $SpO_2 > 85\%$.
- Thông khí nhân tạo không xâm nhập BiPAP:
 - + Chỉ định khi người bệnh có suy hô hấp còn tỉnh, hợp tác tốt, khả năng ho khạc tốt.
- Thông khí nhân tạo xâm nhập:
 - + Chỉ định khi người bệnh có suy hô hấp nặng và không đáp ứng với thông khí nhân tạo không xâm nhập.
 - + Bắt đầu bằng phương thức thở kiểm soát thể tích, với Vt từ 8 ml/kg, tần số 12 - 16 lần/phút, I/E = 1/2, PEEP = 5 cmH₂O. Sau đó điều chỉnh V_T theo áp suất bình nguyên; điều chỉnh tần số máy theo pH máu; điều chỉnh FiO_2 và PEEP để đạt được $SpO_2 > 92\%$.
 - + Nếu tiến triển thành ARDS, tiến hành thở máy theo chiến lược bảo vệ phổi, chọn PEEP tối ưu, phối hợp với FiO_2 thấp nhất có thể được (bài sau).
 - + Với trẻ em, có thể thở theo phương thức kiểm soát áp lực (PCV).
 - + Dẫn lưu hút khí màng phổi: khi có tràn khí màng phổi, phải dẫn lưu hút khí màng phổi.

4.3. Dùng thuốc kháng virus và kháng sinh chống bội nhiễm

- Dùng thuốc kháng virus (xem phần trên):
 - + Dùng càng sớm càng tốt, tốt nhất là trong vòng 48 giờ kể từ khi bị nhiễm virus.
 - + Dùng ngay khi nghĩ đến “viêm phổi do virus cúm”, không chờ đợi đến khi có kết quả xác định nhiễm virus cúm A(H1N1).
 - + Dùng ngay gấp đôi liều điều trị thông thường khi điều trị các trường hợp nghi ngờ là biến chứng của cúm A(H1N1).
- Sử dụng kháng sinh chống bội nhiễm:

- + Dùng kháng sinh theo chiến lược “xuống thang”: lựa chọn ngay kháng sinh đủ mạnh theo kinh nghiệm, có thể diệt được mầm bệnh dự đoán. Sau đó xuống thang theo kết quả kháng sinh đồ.
- + Dùng kết hợp hai hoặc ba loại kháng sinh cho các trường hợp nặng.

4.4. Các biện pháp hồi sức khác

- Truyền dịch: Tiến hành truyền dịch đảm bảo cân bằng vào ra, duy trì nước tiểu ở người lớn khoảng 1200 -1500 mL/ngày, chú ý tránh phù phổi (ran ẩm, tĩnh mạch cổ nổi, cân người bệnh...). Nếu có điều kiện nên đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm, và duy trì CVP không vượt quá 8 cmH₂O. Nếu truyền quá 2 lít dung dịch tinh thể mà huyết áp vẫn không lên thì phải thay bằng dung dịch keo. Nơi có điều kiện nên duy trì albumin máu ở mức ≥ 35 g/lít.
- Thuốc vận mạch: Dùng sớm thuốc vận mạch, có thể dùng dopamin hoặc noradrenalin phối hợp với dobutamin để duy trì huyết áp tâm thu ≥ 90 mmHg.
- Thăng bằng kiềm toan: đảm bảo thăng bằng kiềm toan, đặc biệt khi tiến hành thông khí nhân tạo tăng thán cho phép, duy trì pH $\geq 7,15$.
- Khi tình trạng người bệnh tiến triển nặng thành suy đa tạng, cần áp dụng phác đồ hồi sức cho người bệnh suy đa tạng.
- Ở những nơi có điều kiện có thể tiến hành lọc máu liên tục để hỗ trợ điều trị hội chứng suy đa tạng.
- Dùng corticosteroid:
 - + Chỉ định cho những ca nặng, ở giai đoạn tiến triển, có sốc nhiễm khuẩn. Có thể dùng một trong các thuốc sau đây:
 - + Cách dùng: Methylprednisolon: Từ 0,5 - 1 mg/kg/ngày \times 7 ngày, tiêm tĩnh mạch. Hoặc các thuốc tương đương. Chú ý theo dõi đường máu, xuất huyết tiêu hoá

V. KẾT LUẬN

1. Đại dịch cúm A(H1N1) hiện nay đã lây lan mạnh từ người sang người ở cấp cộng đồng, đã có một số trường hợp tử vong. Diễn biến tình hình có thể không lường trước được do nguy cơ kết hợp hai dòng virus cúm A(H1N1) với cúm A(H5N1). Do vậy việc không ngừng cảnh giác với tình hình diễn biến dịch và chủ động có kế hoạch ứng phó kịp thời là hết sức quan trọng.

2. Biểu chứng chủ yếu của cúm là viêm phổi diễn biến rất nhanh chóng tới suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) với đặc trưng là tình trạng suy giảm oxy hóa máu nghiêm trọng, không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường và suy đa tạng.
3. Nguyên tắc xử trí cúm có biểu chứng viêm phổi nhằm làm giảm tỉ lệ tử vong:
 - Xác định mức độ nặng để quyết định trình tự ưu tiên.
 - Tích cực sửa chữa tình trạng giảm oxy máu:
 - + Mức độ nhẹ và trung bình: ôxy liệu pháp, CPAP, thở máy KXN
 - + Mức độ nặng: thở máy xâm nhập theo chiến lược bảo vệ phổi, chọn PEEP tối ưu, phối hợp với FiO₂ thấp nhất có thể được, điều chỉnh V_T và tần số máy thở để đạt mục tiêu oxy hóa máu, áp suất bình nguyên đường thở ≤ 30 cmH₂O, pH ≥ 7,3.
 - Dùng thuốc kháng virus và KS chống bội nhiễm
 - Hồi sức tích cực chống suy đa tạng

Tài liệu tham khảo chính

1. Hướng dẫn chẩn đoán, xử trí và phòng lây nhiễm cúm A (H5N1) ở người. Quyết định số 30/2008/QĐ-BYT ngày 19/8/2008 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
2. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng lây nhiễm cúm lợn A (H1N1) ở người. Quyết định số 1440/QĐ-BYT ngày 29 tháng 4 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
3. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng lây nhiễm cúm A (H1N1). Quyết định số 2762 /QĐ-BYT ngày 31 tháng 7 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
4. Raphael D. Clinical manifestations and diagnosis of influenza in adults. Uptodate 17.1/2009
5. John HF, Mark DS. Acute respiratory distress syndrome: Definition; epidemiology; diagnosis; and etiology. Uptodate 17.1/2009
6. Mark DS. Acute respiratory distress syndrome: Pathophysiology; clinical manifestations; prognosis; and outcome. Uptodate 17.1/2009.
7. Mark DS. Supportive care and oxygenation in acute respiratory distress syndrome. Uptodate 17.1/2009.
8. Mark DS, Robert CH. Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. Uptodate 17.1/2009.