

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pneumonia terkait ventilator/ *ventilator associated pneumonia* (VAP)

2.1.1 Definisi

Pneumonia Terkait Ventilator/ *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) merupakan inflamasi parenkim paru yang disebabkan oleh infeksi kuman yang mengalami inkubasi saat penderita mendapat ventilasi mekanis dengan menggunakan ventilator mekanik. Pemberian ventilasi mekanis yang lama (lebih dari 48 jam) merupakan faktor penyebab pneumonia nosokomial yang paling penting. VAP didefinisikan sebagai pneumonia yang muncul lebih dari 48 jam setelah intubasi endotrakeal dan inisiasi ventilasi mekanis. Langer dkk. membagi VAP menjadi onset dini (*early onset*) yang terjadi dalam 96 jam pertama pemberian ventilasi mekanis dan onset lambat (*late onset*) yang terjadi lebih dari 96 jam setelah pemberian ventilasi mekanis.^{4,10}

American College of Chest Physicians mendefinisikan VAP sebagai suatu keadaan dengan gambaran infiltrat paru yang menetap pada foto thoraks disertai salah satu gejala yaitu ditemukan hasil biakan darah atau pleura sama dengan mikroorganisme yang ditemukan pada sputum maupun aspirasi trakea, kavitas pada rongga thoraks, gejala pneumonia atau terdapat dua dari tiga gejala berikut, yaitu demam, leukositosis dan sekret purulen.¹⁰

VAP merupakan bagian dari pneumonia nosokomial, yaitu suatu infeksi pada parenkim paru yang disebabkan oleh kuman-kuman patogen yang sering ditemukan pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Pneumonia nosokomial terjadi pada pasien yang telah dirawat di rumah sakit selama lebih dari 48 jam, dimana periode inkubasinya tidak lebih dari 2 hari. Bagian dari pneumonia nosokomial, yaitu VAP, biasa terjadi pada pasien yang dirawat di ICU yang telah terintubasi atau menggunakan ventilator mekanik.¹¹

2.1.2 Etiologi

Beberapa kuman di duga sebagai penyebab VAP. Berdasarkan hasil isolasi kuman pada pasien dengan diagnosis VAP, bakteri gram negatif sangat sering ditemukan, namun hasil isolasi dengan bakteri gram positif telah mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir, terutama pada neonatus.¹² Bakteri penyebab VAP dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan onset atau lamanya pola kuman. Bakteri penyebab VAP pada kelompok I adalah kuman gram negatif (*Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Serratia marcescens*), *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, dan *Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus* (MSSA). Bakteri kelompok II adalah bakteri penyebab kelompok I ditambah kuman anaerob, *Legionella pneumophila* dan *Methicillin Resistan Staphylococcus Aureus* (MRSA). Bakteri penyebab kelompok III adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Acetivobacter spp*, dan MRSA.¹³ Beberapa penelitian memberikan hasil yang bervariasi tentang kuman penyebab VAP, seperti terlihat pada tabel 2.¹³

Tabel 2. Etiologi VAP dengan teknik bronkoskopi pada 24 penelitian (total 2490 kuman patogen)¹³

Patogen	Frekuensi (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,4
<i>Acinetobacter spp</i>	7,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,7
<i>Enterobacteriaceae</i>	14,1
<i>Haemophilus spp</i>	9,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,4
<i>Streptococcus spp</i>	8,0
<i>Streptococcus pneumonia</i>	4,1
<i>Coagulase-negatif staphylococci</i>	1,4
<i>Neisseria spp</i>	2,6
Anaerob	0,9
Jamur	0,9
Lain-lain	3,8

2.1.3 Epidemiologi

VAP merupakan infeksi nosokomial kedua tersering dan menempati urutan pertama penyebab kematian akibat infeksi nosokomial pada pasien di ICU. Penelitian terbesar di Amerika Serikat dengan data lebih dari 9000 pasien menemukan bahwa VAP terjadi pada 9,3% penderita yang menggunakan ventilasi mekanis lebih dari 24 jam. Penelitian di Eropa menyimpulkan bahwa ventilasi mekanis dapat meningkatkan risiko pneumonia 3 kali lipat dibandingkan penderita tanpa ventilator, sedangkan di Amerika dilaporkan 24 kali lipat.¹⁰

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa angka kejadian VAP dipengaruhi oleh usia, dengan 5 dari 1000 kasus dilaporkan pada pasien dengan

usia kurang dari 35 tahun dan 15 dari 1000 kasus di temukan pada pasien dengan usia diatas 65 tahun. Penelitian terbaru menyebutkan VAP meningkatkan lama rawat pasien hingga 7 sampai 9 hari per pasien, menyebabkan peningkatan jumlah pasien yang terkena infeksi di ICU hingga 25% dan juga meningkatkan penggunaan antibiotik hingga lebih dari 50%.¹¹

Angka mortalitas penderita VAP di beberapa institusi bervariasi antara 24-76% sedangkan risiko kematian dapat mencapai 2 sampai 10 kali lipat dibandingkan penderita tanpa pneumonia. Hasil penelitian Kollef dkk. menyatakan bahwa penderita VAP yang disebabkan oleh kuman *Pseudomonas aeruginosa*, *Acetobacter spp* dan *Stenophomonas maltophilia* meningkatkan angka mortalitas secara bermakna (65%) dibandingkan penderita dengan onset lambat akibat kuman lain (31%) maupun tanpa pneumonia onset lambat (37%).¹⁰

2.1.4 Faktor risiko

Faktor-faktor risiko memberikan informasi kemungkinan infeksi paru yang berkembang pada seseorang ataupun populasi. Hal tersebut sangat berperan dalam pengambilan strategi pencegahan yang efektif terhadap VAP. Faktor-faktor risiko VAP yang diidentifikasi melalui berbagai penelitian analisis multivariat yang disimpulkan pada tabel 3.¹⁴

Tabel 3. Faktor-faktor risiko berkaitan dengan VAP¹⁴

Faktor pejamu	Faktor intervensi	Faktor lain
Albumin serum < 2,2 g/dl	antagonis H ₂ ± antasid	musim dingin
Usia ≥ 60 th	obat paralitik, sedasi intravena	
ARDS	produksi > 4 unit darah	
PPOK dan atau penyakit paru	penilaian tekanan intrakranial	
Koma atau penurunan kesadaran	ventilasi mekanis > 2 hari	
Luka bakar dan trauma	<i>positive end-expiratory pressure</i>	
Gagal organ	perubahan sirkuit ventilator	
Keparahan penyakit	reintubasi	
Aspirasi volume lambung	pipa nasogastik	
Kolonisasi lambung dan pH	posisi terlentang	
Kolonisasi saluran napas atas	transport keluar dari ICU	
Sinusitis	antibiotik atau tanpa antibiotik	

Beberapa faktor disebutkan dapat meningkatkan risiko VAP di ICU, diantaranya :

1) Profilaksis *stress ulcer*

Pada pasien ICU, pilihan profilaksis untuk *stress ulcer* antara lain sukralfat, H₂-antagonis (*histamine type 2 blockers /H₂ Blockers*), atau penghambat pompa proton/*Proton Pump Inhibitors (PPI)*.¹¹ Antasida dan H₂-antagonis telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko VAP. Kedua obat tersebut memiliki kemampuan untuk menurunkan keasaman lambung dan juga meningkatkan volume dalam lambung (dalam kasus antasida) sehingga dapat memicu terbentuknya kolonisasi dalam gaster dan aspirasi isi lambung ke paru. Hal inilah yang menyebabkan penggunaan dua obat tersebut sebagai profilaksis *stress ulcer* dapat meningkatkan risiko terjadinya VAP.⁷ Pada sebuah meta-analisis tentang

keamanan dan efektifitas PPI jika dibandingkan dengan H₂-antagonis ditemukan bahwa tidak ada perbedaan antara PPI dan H₂-antagonis jika dihubungkan dengan risiko VAP dan kematian di ICU.¹¹

Sukralfat telah dinyatakan sebagai obat alternatif untuk profilaksis *stress ulcer* karena obat ini tidak menurunkan keasaman lambung maupun meningkatkan volume dalam lambung secara signifikan sehingga mengurangi risiko aspirasi. Sukralfat merupakan satu-satunya obat yang potensial mencegah *stress ulcer* tanpa menurunkan keasaman lambung. Walaupun sebuah penelitian *double blind* dengan sistem *randomize trial* gagal membuktikan bahwa pemberian sukralfat dapat mengurangi risiko terjadinya VAP, sukralfat tetap menjadi obat pilihan untuk profilaksis *stress ulcer* karena memiliki risiko VAP lebih kecil jika dibandingkan dengan profilaksis *stress ulcer* lainnya . Pada sebuah meta-analisis, penggunaan ranitidin memiliki risiko VAP 4% lebih tinggi daripada sukralfat. Namun, pemakaian ranitidin memberikan efek proteksi lebih baik terhadap kemungkinan perdarahan lambung pada pasien risiko tinggi yang memakai ventilator. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan sukralfat bisa mengurangi risiko VAP, seperti yang telah dibuktikan pada studi kasus terbaru, tapi disisi lain sukralfat bisa meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal.^{7,11}

2) Intubasi

Intubasi dan ventilasi mekanik bisa meningkatkan risiko VAP. Pemakaian intubasi yang tidak terlalu dibutuhkan harus sebisa mungkin dihindari. Ventilator non-invasif yang menggunakan sungkup muka bisa digunakan sebagai

alternatif pada pasien ICU yang menggunakan ventilator karena memiliki risiko VAP yang lebih kecil jika dibandingkan dengan penggunaan ventilator invasif.⁷

3) Lama/durasi penggunaan ventilator mekanik

Beberapa penelitian telah mengidentifikasi lama/durasi penggunaan ventilator sebagai salah satu faktor penting pemicu VAP. Pada pasien dengan ventilasi mekanik, insiden VAP meningkat seiring dengan lamanya ventilasi dan tidak konstan dari waktu ke waktu pemakaian ventilator. Risiko VAP tertinggi terdapat pada awal perawatan di rumah sakit. Pada sebuah penelitian kohort diperkirakan risiko VAP sebanyak 3% setiap hari selama minggu pertama dari ventilasi, 2% setiap hari diminggu kedua, dan 1% setiap hari pada minggu ketiga dan seterusnya. Dapat disimpulkan, penurunan durasi penggunaan ventilator bisa menurunkan risiko VAP, khususnya jika penurunan durasi dilakukan di minggu pertama atau minggu kedua.^{7,15}

4) Aspirasi dan nutrisi

Aspirasi isi lambung maupun dari orofaring yang telah terkontaminasi flora yang berkolonisasi adalah faktor penting dalam patogenesis VAP. Orofaring berperan penting dengan menjadi sumber kuman terbanyak penyebab VAP.⁷

5) Posisi supin

Studi terbaru menunjukkan pasien yang terintubasi memiliki risiko lebih tinggi mengalami aspirasi gastropulmoner jika berada dalam posisi supin (0 derajat) jika dibandingkan dengan posisi *semirecumbent* (45 derajat).¹¹ Pada

sebuah penelitian yang dilakukan oleh Torres dengan menginjeksikan bahan radioaktif melalui pipa nasogastrik secara langsung ke lambung dari 19 pasien dengan ventilator mekanik, ditemukan bahan radioaktif tersebut pada sekret endobronkial lebih banyak pada pasien dalam posisi supin daripada pasien dalam posisi *semirecumbent*. Penelitian lain menemukan mikroorganisme yang diisolasi dari lambung, faring dan sekret endobronkial sebanyak 32% jika diambil pada pasien dengan posisi *semirecumbent* dan 68% pada pasien dengan posisi supin.^{16,17}

6) Nutrisi enteral

Nutrisi enteral telah diperhitungkan sebagai salah satu risiko terjadinya VAP, dikarenakan bisa meningkatkan risiko penurunan keasaman lambung, refluk gastro-esofageal, dan aspirasi gastropulmoner. Namun nutrisi parenteral, sebagai alternatif nutrisi enteral, disisi lain bisa meningkatkan risiko infeksi akibat pemakaian kateter (*catheter-related infection*), komplikasi pada daerah penusukan dan harga yang lebih mahal.¹¹ Penelitian klinis dan data terbaru menyarankan pemberian nutrisi post-pilorik atau jejunal untuk mengurangi risiko aspirasi sehingga dapat menurunkan komplikasi infeksi jika dibandingkan dengan pemberian nutrisi intragastrik meskipun hal ini masih kontroversial.¹⁶

Sebuah meta-analisis dari 15 studi pada 753 pasien ICU akibat trauma, luka bakar dan operasi abdomen menemukan insiden infeksi yang lebih rendah secara signifikan serta menurunkan lama rawat yang dihubungkan dengan pemberian nutrisi enteral lebih awal (*early enteral feeding*). Sebaliknya,

pemberian nutrisi enteral yang lebih awal (*early enteral feeding*) bisa meningkatkan risiko VAP. Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Artinian dkk., ditemukan adanya peningkatan risiko VAP yang dihubungkan dengan pemberian nutrisi enteral, tapi tidak meningkatkan risiko kematian. Jadi, dapat disimpulkan bahwa pada pasien ICU keuntungan pemberian nutrisi enteral berbanding lurus dengan peningkatan risiko VAP.¹¹

7) Modulasi oleh kolonisasi

Kolonisasi bakteri pada saluran pernapasan atas merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya VAP. Kolonisasi orofaringeal yang ditemukan pada pasien ICU telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen penyebab VAP yang disebabkan bakteri enterik gram negatif dan *Pseudomonas aeruginosa*. Modulasi dari kolonisasi orofaringeal bisa dicegah dengan penggunaan beberapa antiseptik seperti *chlorhexidine gluconate*, *iseganan*, atau *povidone iodine*, dimana *chlorhexidine* lebih banyak diteliti.¹¹ *Chlorhexidine* merupakan salah satu antiseptik pada operasi, terutama digunakan pada kedokteran gigi. Obat ini mempunyai aktivitas antiseptik yang kuat, bersifat bakterostatik untuk kuman gram positif maupun gram negatif, walaupun ada beberapa kuman gram negatif yang resisten. *Chlorhexidine* digunakan sebagai alternatif penggunaan antibiotik yang dapat memicu terjadinya resistensi kuman.^{18,19}

Meta-analisis tentang keuntungan penggunaan *chlorhexidine* untuk mengurangi risiko VAP telah memberikan hasil yang memuaskan terutama pada pasien ICU dengan pembedahan kategori kardiak, sedangkan hasil pada pasien

non-kardiak masih belum jelas. Kebanyakan studi menggunakan *chlorhexidine* dengan konsentrasi 0,12% dan 0,2%. Namun, studi terbaru pada pasien ICU secara umum menunjukkan penurunan angka kejadian VAP secara signifikan ketika konsentrasi *chlorhexidine* dinaikkan hingga 2%. Oleh karena itu dekontaminasi oral dengan *chlorhexidine* harus diberikan secara rutin terutama pada pasien kategori kardiak. Penggunaan *chlorhexidine* sebagai salah satu strategi pencegahan VAP pada pasien ICU lainnya (non-kardiak) masih membutuhkan penelitian lebih lanjut sebelum diterapkan pada praktek sehari-hari, tapi penggunaan *chlorhexidine* dengan konsentrasi lebih tinggi telah menunjukkan hasil yang menjanjikan.^{11,20}

8) Antibiotik sistemik

Peran antibiotik sistemik dalam kejadian VAP masih belum jelas. Namun, penggunaan antibiotik di rumah sakit sering dihubungkan dengan meningkatnya risiko VAP dan resistensi antibiotik. Sebuah penelitian kohort yang dilakukan pada 320 pasien menyimpulkan bahwa penggunaan antibiotik sebelumnya merupakan salah satu variabel yang berhubungan dengan kejadian VAP bersama dengan pasien dengan gagal organ, usia lebih dari 60 tahun, dan posisi kepala tertentu. Namun, penelitian lainnya menemukan bahwa penggunaan antibiotik pada 8 hari pertama bisa menurunkan angka kejadian VAP dengan onset dini (*early onset*). Meskipun demikian, sebagian besar ahli berpendapat bahwa penggunaan antibiotik sebelumnya pada pasien ICU meningkatkan risiko infeksi dengan patogen yang resisten dan hanya memperlambat kejadian VAP.^{16,21}

9) Pembedahan

Pasien pasca pembedahan memiliki risiko lebih tinggi terkena VAP. Penelitian Cunnion pada pasien dewasa di ICU menunjukkan bahwa pasien pasca pembedahan di ICU lebih banyak yang terkena VAP daripada pasien non-bedah. VAP pada pasien pasca bedah dikaitkan dengan beberapa kondisi, seperti: penyakit yang mendasari, kadar albumin preoperatif yang rendah, riwayat merokok, lamanya perawatan preoperatif, dan prosedur operasi yang lama. Tidak semua pasien pasca operasi dengan ventilator mekanik di ICU memiliki risiko yang sama untuk terkena VAP karena hal ini juga dipengaruhi oleh lokasi dan indikasi operasi. Pasien yang mengalami operasi kardiotoraks dan operasi akibat trauma(biasanya kepala) memiliki risiko lebih besar terkena VAP dibandingkan operasi pada lokasi tubuh lainnya.^{16,22}

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis yang akurat untuk VAP masih menjadi masalah. Tanda-tanda untuk diagnosis standar seperti demam, takikardi, leukositosis, sputum yang purulen dan konsolidasi pada gambaran radiografi thoraks belum bisa digunakan untuk mendiagnosis VAP secara pasti pada pasien dengan ventilator mekanik di ICU. Demam, leukositosis dan takikardi merupakan gejala non-spesifik yang juga bisa ditemukan pada pasien-pasien dengan respon inflamasi seperti pasien trauma, luka bakar, pankreatitis dan sebagainya. Sputum yang purulen juga bisa disebabkan karena trakeobronkitis dan tidak selalu menunjukkan kelainan pada parenkim paru. Infiltrat/konsolidasi pada gambaran radiografi toraks bisa

disebabkan beberapa kondisi non-infektif seperti edema paru, pendarahan dan kontusio. Sebuah penelitian oleh Meduri menggunakan studi prospektif pada 50 pasien dengan demam dan infiltrat paru, hanya 42% yang benar-benar terdiagnosis VAP. Meskipun demikian, diagnosis VAP tetap perlu dilakukan pada pasien dengan infiltrat baru atau progresif pada gambaran radiologi thoraks bersamaan dengan ditemukannya tanda-tanda infeksi seperti demam, leukositosis dan sekret yang purulen. Tanda-tanda tersebut juga sering diikuti dengan penurunan kemampuan pertukaran gas.⁴

Jadi secara umum, diagnosis VAP tetap ditentukan berdasarkan 3 komponen tanda infeksi sistemik yaitu demam(suhu tubuh lebih dari 38,3°C), takikardi, dan leukositosis disertai gambaran infiltrat baru ataupun perburukan di foto toraks dan penemuan bakteri penyebab infeksi paru. Torres dkk. menyatakan bahwa diagnosis VAP meliputi tanda-tanda infiltrat baru maupun progresif pada foto toraks disertai gejala demam, leukositosis maupun leukopeni dan sekret purulen. Gambaran foto toraks disertai dua dari tiga kriteria gejala tersebut memberikan sensitivitas 69% dan spesifisitas 75%.^{23,24}

Tabel 4. Kriteria klinik diagnosis VAP²⁵

1.) New infiltrate on chest radiograph (or radiographically confirmed worsening of pre- existing infiltrate) and

2.) At least 2 of the following:

- Leukocytosis (>12,000/mm³)
 - Leucopenia (< 4,000/mm³)
 - Fever (>38 0 C)
 - Hypothermia (< 35 oC)
 - Purulent tracheal secretions
-

Tingginya mortalitas VAP membutuhkan terapi antibiotik yang tepat dan cepat sehingga diperlukan informasi kuman penyebab VAP dan resistensinya dengan teknik pengambilan sampel yang tepat. Pengambilan sampel dapat dilakukan dengan metode noninvasif dan invasif. Metode noninvasif yang paling sering dilakukan adalah aspirasi endotrakeal sedangkan *Protected Specimen Brush* (PSB) dan *Bronchoalveolar Lavage* (BAL) merupakan metode invasif. Standar diagnostik VAP adalah biakan kuantitatif sampel PSB dan BAL.^{26,27}

Perbandingan sensitivitas dan spesifisitas untuk pemeriksaan aspirasi endotrakeal, PSB dan BAL dalam menentukan diagnosis VAP dapat dilihat di tabel 4. Disamping itu, Gibot dkk. menyimpulkan hasil penelitiannya bahwa petanda *soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1* (sTREM-1) melalui BAL ternyata memiliki sensitivitas 98% dan spesifisitas 90%.^{26,28}

Tabel 5. Perbandingan sensitivitas dan spesifisitas PSB dan BAL untuk diagnostik VAP²⁵

	Aspirasi endotrakeal	PSB	BAL
Sensitivitas(%)	38-100	33-100	42-93
Spesifisitas(%)	14-100	50-100	45-100

Spesifisitas diagnosis dapat ditingkatkan dengan menghitung *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) yang mengkombinasikan data klinis, laboratorium, perbandingan tekanan oksigen dengan fraksi oksigen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) dan foto toraks (tabel 6). Terdapat korelasi antara skor CPIS lebih dari 6 dengan diagnosis pneumonia berdasarkan biakan kuantitatif BAL dengan atau tanpa

bronkoskopi. Sensitivitas dan spesifisitas CPIS dengan pemeriksaan histologik dan biakan kuantitatif postmortem sebagai pembanding adalah 77% dan 42%.

Tabel 6. *Clinical pulmonary infection score (CPIS)*²⁵

Criteria	Points	
Temperature (°C)	>or equal to 36.5 and < or equal to 38.4	0
	>or equal to 38.5 and < or equal to 38.9	1
	>or equal to 39 and < or equal to 36	2
Blood leukocytes, mm ³	>or equal to 4,000 and < or equal to 11,000	0
	< 4,000 or > 11,000	1
	< 4,000 or > 11,000 + band forms > equal to 50%	2
Tracheal secretions	Absence of tracheal secretions	0
	Presence of non purulent tracheal secretions	1
	Presence of purulent tracheal secretions	2
Oxygenation: PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg	>240 or ARDS (ARDS defined as PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200), pulmonary arterial wedge pressure ≤ or equal to 18 mmHg and acute bilateral infiltrates)	0
	≤ 240 and no ARDS	2
Pulmonary radiography	No infiltrate	0
	Diffuse (or patchy) infiltrate	1
	Localized infiltrate	2
Progression of pulmonary infiltrate	No radiographic progression	0
	Radiographic progression (after CHF and ARDS excluded)	2
Culture of tracheal aspirate	Negative	0
	Positive	2

Penilaian CPIS awal dilakukan dalam 48 jam sejak pertama kali pasien terintubasi dan menggunakan ventilasi mekanik di ICU dan pemeriksaan mikrobiologi dilakukan jika terdapat gejala klinis. Selanjutnya penilaian CPIS dilakukan berkala. Biakan kuman diambil berdasarkan teknik *protected specimen brush*, *bronchoalveolar lavage*, ataupun *blind suctioning* sekret bronkial.

Diagnosis VAP ditegakkan setelah menyingkirkan adanya pneumonia sebelumnya, terutama pneumonia komunitas (*Community Acquired Pneumonia*).

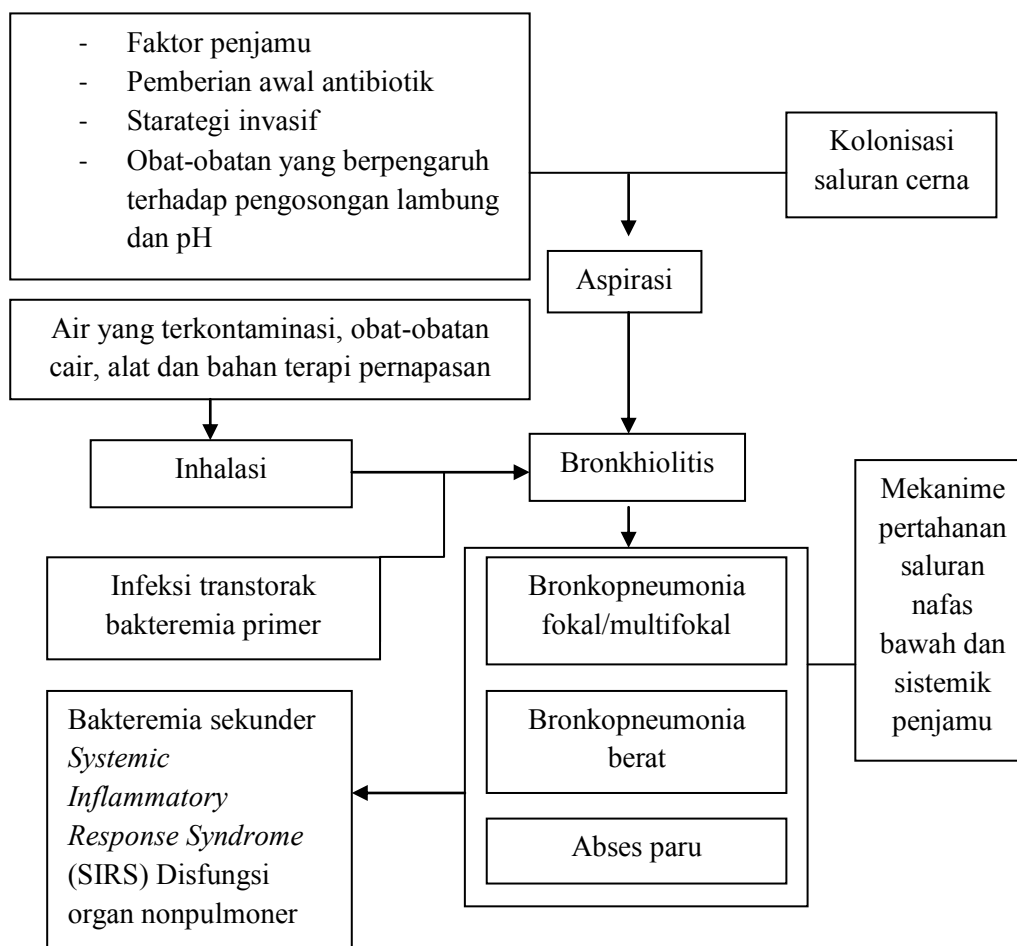
Bila dari awal pasien masuk ICU sudah menunjukkan gejala klinis pneumonia maka diagnosis VAP disingkirkan, namun jika gejala klinis dan biakan kuman didapatkan setelah 48 jam dengan ventilasi mekanik serta nilai total CPIS >6 , maka diagnosis VAP dapat ditegakkan. Begitupun jika nilai total CPIS ≤ 6 , maka diagnosis VAP disingkirkan.^{6,17}

2.1.6 Patogenesis

Patogenesis VAP sangat kompleks. Kollef menyatakan insiden VAP tergantung pada lamanya paparan lingkungan dan penggunaan alat kesehatan tertentu, dan faktor risiko lain (tabel 3). Faktor-faktor risiko ini meningkatkan kemungkinan terjadinya VAP dengan cara meningkatkan terjadinya kolonisasi traktus aerodigestif oleh mikroorganisme patogen dan meningkatkan terjadinya aspirasi sekret yang terkontaminasi ke dalam saluran napas bawah. Kuman dalam aspirat tersebut akan menghasilkan biofilm di dalam saluran napas bawah dan di parenkim paru. Biofilm tersebut akan memudahkan kuman untuk menginvasi parenkim paru lebih lanjut sampai kemudian terjadi reaksi peradangan di parenkim paru. Cook dkk. menunjukkan bahwa lambung adalah *reservoir* utama kolonisasi dan aspirasi mikroorganisme. Hal dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti pemakaian obat yang memicu kolonisasi bakteri (antibiotika dan pencegah/profilaksis *stress ulcer*), posisi pasien yang datar, pemberian nutrisi enteral, dan derajat keparahan penyakit pasien.^{13,17}

Saluran pernapasan normal memiliki berbagai mekanisme pertahanan paru terhadap infeksi seperti glotis dan laring, refleks batuk, sekresi trakeobronkial, gerak mukosilier, imunitas humoral serta sistem fagositik. Pneumonia akan terjadi apabila pertahanan tersebut terganggu dan adanya invasi mikroorganisme virulen. Sebagian besar VAP disebabkan oleh aspirasi kuman patogen yang berkolonisasi dipermukaan mukosa orofaring, dimana intubasi akan mempermudah masuknya kuman dan menyebabkan kontaminasi sekitar ujung pipa endotrakeal pada penderita dengan posisi terlentang. Selain itu, VAP dapat pula terjadi akibat makroaspirasi lambung. Bronkoskopi serat optik, penghisapan lendir sampai trakea maupun ventilasi manual dapat mengkontaminasi kuman patogen kedalam saluran pernapasan bawah.¹⁰

Patogenesis VAP yang lebih lengkap dapat dilihat pada gambar 1.²⁹



Gambar 1. Patogenesis VAP²⁹

2.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan optimal pada pasien yang dicurigai VAP membutuhkan tindakan yang cepat dan tepat dengan pemberian antimikroba/antibiotik dan perawatan menyeluruh. Walaupun pengambilan sampel mikrobiologi harus dilakukan sebelum memulai terapi, hal ini tidak boleh menunda pemberian antibiotik. Sebagian besar penelitian menunjukkan penundaan pemberian terapi yang efektif menyebabkan peningkatan angka kematian. Pemberian antibiotik harus disesuaikan dengan epidemiologi dan pola kuman setempat. Pada pasien dengan *early onset* VAP yang sebelumnya belum pernah menerima terapi antibiotik bisa diberikan monoterapi dengan generasi ketiga sefalosporin. Sedangkan pasien yang terkena VAP setelah penggunaan ventilator mekanik jangka panjang dan telah pernah menggunakan antibiotik sebelumnya memerlukan antibiotik kombinasi agar dapat mengatasi patogen yang potensial.⁴

Kurang lebih 50% antibiotik yang diberikan di ICU adalah ditujukan untuk infeksi saluran pernapasan. Luna dkk. menyebutkan bahwa pemberian antibiotik yang adekuat sejak awal dapat meningkatkan angka ketahanan hidup penderita VAP pada saat data mikrobiologik belum tersedia. Penelitian di Perancis, menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan rutin biakan kuantitatif melalui aspirasi endotrakeal dapat mengidentifikasi pemberian antibiotika pada 95% penderita VAP sambil menunggu hasil biakan BAL.^{6,10}

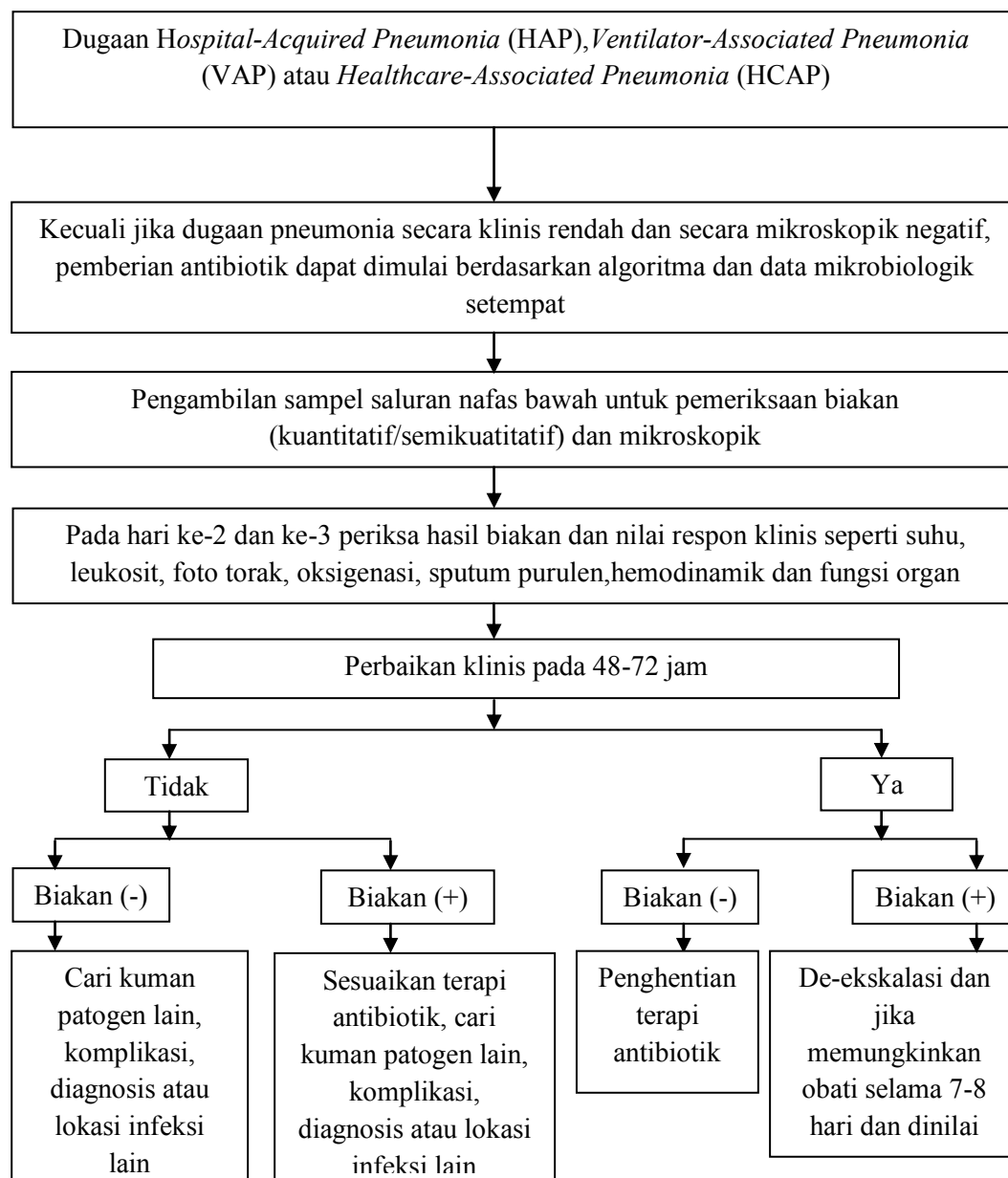
Penelitian lainnya oleh Fowler dkk. memberikan hasil bahwa penderita yang mendapatkan pengobatan penisilin anti-pseudomonas ditambah penghambat

β -laktamase serta aminoglikosida memiliki angka kematian lebih rendah. Piperasilin-tazobaktam merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan (63%) diikuti golongan fluorokuinolon (57%), vankomisin (47%), sefalosporin (28%) dan aminoglikosida (25%). Singh dkk. menyatakan bahwa siprofloksasin sangat efektif pada sebagian besar kuman *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenza* dan *Staphylococcus aureus*. Pemberian antibiotika dapat dihentikan setelah 3 hari pada penderita dengan kecendrungan VAP rendah ($CPIS < 6$).^{28,30}

Tabel 7. Dosis awal antibiotika intravena penderita VAP dewasa²⁸

Antibiotika	Dosis
Sefalosporin antipseudomonas	
• Cefepim	1-2 gr tiap 8-12 jam
• Ceftazidim	2 gr tiap 8 jam
Karbapenem	
• Imipenem	500mg tiap 6 jam/1gr tiap 8 jam
• Meropenem	1 gr tiap 8 jam
Kombinasi β laktam-penghambat β laktamase	
• Piperasilin-tazobaktam noglikosida	4,5 gr tiap 6 jam
• Gentamisin	7 mg/kg/hari
• Tobramisin	7 mg/kg/hari
• Amikasin	20 mg/kg/hari
Kuinolon antipseudomonas	
• Levofloksasin	750 mg tiap hari
• Siprofloksasin	400 mg tiap 8 jam
Vankomisin	15 mg/kg tiap 12 jam
Linezolid	600 mg tiap 12 jam

American Thoracic Society (ATS) menyimpulkan strategi diagnostik dan penatalaksanaan pneumonia nosokomial dan VAP (gambar 2).³¹



Gambar 2. Algoritma strategi diagnostik dan penatalaksanaan VAP³¹

2.1.8 Pencegahan

Beberapa penelitian telah berhasil membuktikan keberhasilan strategi-strategi tertentu dalam mencegah kejadian VAP. Olson dkk. melaporkan bahwa *silvercoated tube* mengurangi pembentukan *biofilm* sehingga dapat mengurangi kolonisasi kuman dengan angka risiko kecil, selain itu juga memperlambat durasi kolonisasi internal dari $1,8 \pm 0,4$ menjadi $3,2 \pm 0,8$ hari. Penderita di ICU yang mendapatkan pengaliran subglotik intermiten memiliki insiden VAP lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kontrol. Pengurangan penggunaan antibiotik di ICU juga dapat menurunkan insiden pneumonia nosokomial akibat resistensi obat. Salah satu intervensi yang berkaitan dengan penurunan insidensi VAP dan penggunaan antibiotik adalah ventilasi non invasif pada penderita gagal napas akut.^{32,33}

Secara umum, pencegahan terhadap VAP dibagi menjadi 2 kategori, yaitu strategi farmakologi yang bertujuan untuk menurunkan kolonisasi saluran cerna terhadap kuman patogen serta strategi non farmakologi yang bertujuan untuk menurunkan kejadian aspirasi.^{34,35}

Intervensi pencegahan VAP³⁵:

- 1) Intervensi dengan tujuan mencegah kolonisasi saluran cerna:
 - Mencegah penggunaan antibiotik yang tidak perlu
 - Membatasi profilaksis *stress ulcer* pada penderita risiko tinggi
 - Menggunakan sukralfat sebagai profilaksis *stress ulcer*
 - Menggunakan antibiotik untuk dekontaminasi saluran cerna secara selektif

- Dekontaminasi dan menjaga kebersihan mulut
 - Menggunakan antibiotik yang sesuai pada penderita risiko tinggi
 - Selalu mencuci tangan sebelum kontak dengan penderita
 - Mengisolasi penderita risiko tinggi dengan kasus MDR
- 2) Intervensi dengan tujuan utama mencegah aspirasi:
- Menghentikan penggunaan pipa nasogastrik atau pipa endotrakeal segera mungkin
 - Posisi penderita *semirecumbent* atau setengah duduk
 - Menghindari distensi lambung berlebihan
 - Intubasi oral atau non-nasal
 - Pengaliran subglotik
 - Pengaliran sirkuit ventilator
 - Menghindari reintubasi dan pemindahan penderita jika tidak diperlukan
 - Ventilasi masker noninvasif untuk mencegah intubasi trakea
 - Menghindari penggunaan sedasi jika tidak diperlukan

2.2 Ventilator mekanik

2.2.1 Definisi

Ventilator adalah suatu sistem alat bantu hidup yang dirancang untuk menggantikan atau menunjang fungsi pernapasan yang normal. Tujuan utama pemberian dukungan ventilator mekanik adalah untuk mengembalikan fungsi

normal pertukaran udara dan memperbaiki fungsi pernapasan kembali ke keadaan normal.³⁶

Ventilator mekanik adalah alat yang digunakan untuk membantu pasien yang mengalami gagal napas. Pada prinsipnya ventilator adalah suatu alat yang bisa menghembuskan gas (oksigen) kedalam paru-paru pasien. Saat menghembuskan gas, ventilator bisa tidak tergantung otot pernapasan dengan menggantikan sepenuhnya kerja otot pernapasan atau ventilator bersifat membantu otot pernapasan sehingga kerja otot pernapasan diperkuat. Jumlah gas yang ditiupkan tergantung dengan pengaturan yang kita kehendaki.³⁷

2.2.2 Pemilihan dan tipe ventilator

Ventilasi mekanik bisa diklasifikasikan berdasarkan cara alat tersebut mendukung ventilasi, dua kategori umum adalah ventilator tekanan negatif dan positif.

1) Ventilator tekanan negatif

Ventilator tekanan negatif mengeluarkan tekanan negatif pada dada eksternal. Ventilator ini bekerja dengan mengurangi tekanan intratoraks selama inspirasi dan memungkinkan udara mengalir kedalam paru-paru sehingga dapat memenuhi volumenya. Ventilator jenis ini digunakan terutama pada gagal napas kronik yang berhubungan dengan kondisi neovaskular seperti poliomyelitis, distrofi muskular, sklerosis lateral amiotrofik, dan miastenia gravis. Penggunaan ventilator tekanan negatif

tidak sesuai untuk pasien yang tidak stabil atau pasien yang kondisinya membutuhkan perubahan ventilasi sering.

2) Ventilator tekanan positif

Ventilator tekanan positif mengembungkan paru-paru dengan mengeluarkan tekanan positif pada jalan napas, dengan demikian mendorong alveoli untuk mengembang selama inspirasi. Pada ventilator jenis ini diperlukan intubasi endotrakeal atau trakeostomi. Ventilator ini secara luas digunakan pada pasien dengan penyakit paru primer.

Ventilator tekanan positif terdiri dari tiga jenis, yaitu tekanan bersiklus, waktu bersiklus, dan volume bersiklus. Ventilator tekanan bersiklus adalah ventilator tekanan positif yang mengakhiri inspirasi ketika tekanan preset telah tercapai. Dengan kata lain, siklus ventilator hidup mengantarkan aliran udara sampai tekanan tertentu yang telah ditetapkan seluruhnya tercapai, dan kemudian siklus mati. Ventilator tekanan bersiklus dimaksudkan hanya untuk jangka waktu pendek di ruang pemulihan. Ventilator waktu bersiklus adalah ventilator yang mengakhiri atau mengendalikan inspirasi setelah waktu yang ditentukan. Volume udara yang diterima pasien diatur oleh kepanjangan inspirasi dan frekuensi aliran udara. Ventilator ini digunakan pada neonatus dan bayi. Ventilator volume bersiklus yaitu ventilator yang mengalirkan volume udara pada setiap inspirasi yang telah ditentukan. Jika volume preset telah dikirimkan pada pasien, siklus ventilator mati dan ekshalasi terjadi secara pasif.

Ventilator volume bersiklus sejauh ini adalah ventilator tekanan positif yang paling banyak digunakan.³⁸

Selain tekanan positif dan negatif, ventilator mekanik dapat dibagi menjadi 2, yaitu ventilator mekanik non invasif dan ventilator mekanik invasif. Ventilator mekanik non invasif merupakan penggunaan bantuan ventilasi melalui saluran pernapasan atas pasien dengan menggunakan sungkup muka ataupun alat yang sejenis sedangkan ventilator mekanik invasif menggunakan alat yang dimasukan/diintubasikan ke saluran pernapasan pasien.³⁶

Ventilator mekanik juga dapat dibedakan berdasarkan penggunaannya. Ventilator mekanik bisa digunakan secara total (*Full Ventilator Support/FVS*) maupun sebagian (*Partial Ventilator Support/PVS*). Dengan FVS, ventilator berfungsi menggantikan seluruh kerja pernapasan. Walaupun upaya napas pasien masih bisa ditemukan dan pernapasan spontan masih dapat terjadi, FVS tetap sebagai pendukung pernapasan utama dengan kontribusi yang sangat minimal dari pasien.¹¹ FVS pada umumnya diberikan dengan cara *assist-control*, juga ventilasi volume atau ventilasi tekan. Mode harus diatur sedemikian rupa sehingga pasien mendapatkan ventilasi alveolar yang adekuat tanpa memperhitungkan pasien dapat bernapas spontan atau tidak.³⁹

Disisi lain, pada PVS, laju napas ventilator dan volume tidal yang diberikan kurang daripada FVS. Pasien berperan serta dalam kerja pernapasan (*Work of Breathing/WOB*) untuk tetap menjaga ventilasi alveolar yang efektif.

Pada PVS, dapat digunakan model ventilasi apa saja, tetapi pasien dapat berperan serta secara aktif dalam mempertahankan PaCO₂ yang adekuat.³⁹

2.2.3 Manfaat pemasangan ventilator

Ventilator mekanik digunakan untuk mengoptimalkan oksigenasi dan ventilasi, mengurangi kerja pernapasan (WOB) dan menjaga kestabilan pasien selama diagnostik dan tindakan terapi dilaksanakan.¹

Adapun manfaat pemasangan ventilator secara umum :³⁶

- 1) Mengatasi hipoksemia
- 2) Mengatasi asidosis respiratorik akut
- 3) Mengatasi distres pernapasan
- 4) Mencegah atau mengatasi atelektasis paru-paru
- 5) Mengatasi kelelahan otot bantu pernapasan
- 6) Memudahkan pemberian sedatif atau blokade neuromuskular
- 7) Menurunkan kebutuhan pemakaian oksigen sistemik dan miokard
- 8) Menurunkan tekanan intrakranial
- 9) Menstabilkan dinding dada.

2.2.4 Prinsip kerja

Prinsip utama kerja ventilator dalam memberikan bantuan ventilasi adalah hubungan timbal balik antara volume dan tekanan. Pemberian volume udara kedalam paru, mengakibatkan penambahan volume udara serta tekanan

didalam paru, begitupun sebaliknya apabila diberikan tekanan udara kedalam paru, maka akan mengakibatkan bertambahnya volume dan juga tekanan udara didalam ruang paru. Bantuan ventilasi yang diberikan oleh mesin ventilator dapat berupa pemberian volume, tekanan (*pressure*) atau gabungan keduanya. Sesuai dengan prinsip kerja dari ventilator, yaitu memberikan tekanan positif kedalam paru yang akan mengakibatkan pengembangan ruang didalam paru sehingga volume dan tekanan udara didalam paru pun ikut bertambah.^{40,41}

Perbedaan antara pernapasan normal dengan ventilator yaitu pada pernapasan normal, udara masuk ke paru karena adanya perbedaan tekanan negatif antara alveolus dengan atmosfer. Tekanan dalam paru-paru lebih rendah daripada atmosfer, sehingga udara secara pasif akan bergerak menuju paru-paru. Sementara dengan ventilator, udara masuk menuju paru-paru karena dimasukkan dengan paksa oleh mesin ventilator sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan. Jumlah disini meliputi besarnya tekanan udara inspirasi, besarnya volume udara, serta jumlah napas dalam semenit.⁴⁰

Gambaran ventilator mekanik yang ideal adalah :³⁸

- 1) Sederhana, mudah dan murah
- 2) Dapat memberikan volume tidak kurang dari 1500cc dengan frekuensi napas hingga 60x/menit dan dapat diatur rasio I/E
- 3) Dapat digunakan dan cocok digunakan dengan berbagai alat penunjang pernapasan yang lain
- 4) Dapat dirangkai dengan PEEP

- 5) Dapat memonitor tekanan, volume inhalasi, volume ekshalasi, volume tidal, frekuensi napas, dan konsentrasi oksigen inhalasi
- 6) Mempunyai fasilitas untuk humidifikasi serta penambahan obat didalamnya
- 7) Mempunyai fasilitas untuk SIMV, CPAP, *Pressure Support*
- 8) Mudah membersihkan dan mensterilkannya.

2.2.5 Indikasi pemasangan ventilator

Tindakan intubasi dan memulai ventilasi mekanik merupakan hal yang rumit untuk diputuskan. Sebelum melakukan hal tersebut, ada beberapa aturan yang harus dipahami dengan baik, antara lain :³⁹

- 1) Indikasi intubasi dan ventilasi mekanik harus dipertimbangkan dengan baik. Ada kecenderungan untuk menunda intubasi dan ventilasi mekanik sebisa mungkin dengan harapan hal tersebut tidak perlu dilakukan. Namun, intubasi yang terencana lebih kurang bahayanya dibandingkan intubasi emergensi, di samping itu penundaan intubasi dapat menyebabkan bahaya bagi pasien yang sebenarnya dapat dihindari. Bila kondisi pasien dinilai cukup parah dan membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik dengan segera, maka jangan menunda untuk melakukan tindakan tersebut.
- 2) Intubasi bukan merupakan tindakan yang dilakukan oleh seseorang yang tidak kompeten untuk melakukannya.
- 3) Tindakan untuk memulai ventilasi mekanik bukan merupakan suatu “gerbang kematian.” Anggapan bahwa sekali menggunakan ventilator

maka selamanya akan tergantung pada ventilator merupakan hal yang tidak benar, yang seharusnya tidak sampai mempengaruhi keputusan untuk memulai ventilasi mekanik. Penggunaan ventilator tidak menyebabkan seseorang mengalami ketergantungan, kecuali pada pasien dengan penyakit kardipulmonal berat dan gangguan neuromuskular.

Indikasi utama pemasangan ventilator adalah adanya gagal napas atau keadaan klinis yang mengarah ke gagal napas. Kondisi yang mengarah ke gagal napas adalah termasuk hiposekemia yang refrakter, hiperkapnia akut, atau kombinasi keduanya. Indikasi lainnya adalah pneumonia berat yang tetap hipoksemia walaupun sudah diberikan oksigen dengan tekanan tinggi atau eksaserbasi PPOK di mana PaCO₂-nya meningkat mendadak dan menimbulkan asidosis.³⁶

Hipoksemia:

- 1) PaO₂<60 mmHg atau Saturasi O₂<90% pada FiO₂>50%
- 2) Adanya 'shunt' (pada ateletaksis, edema paru, pneumonia, emboli paru)
- 3) Adanya ketidakimbangan ventilasi-perfusi (V/Q) atau percampuran darah vena (pada asma dan PPOK)
- 4) Adanya hipoventilasi dan peninggian tekanan PaCO₂ (pada henti napas, gagal napas akut).
- 5) Pada FiO₂ yang rendah, tekanan barometrik yang rendah, dan adanya toksin tertentu (kebakaran, ketinggian tertentu, keracunan CO).
- 6) Keseimbangan difusi yang tak adekuat (anemia, curah jantung yang tinggi, umumnya ini adalah faktor yang memperburuk bukan faktor utama)

Hiperkapnia:

$\text{PaCO}_2 > 55$ dengan asidosis atau peningkatan PaCO_2 dari keadaan awal yang disertai asidosis). Hal ini dapat terjadi pada:

- 1) Peningkatan beban kerja melebihi kapasitas kerja karena
 - *Compliance* yang rendah (ARDS, luka bakar daerah dada, efusi pleura, obesitas, pneumonia)
 - Resistensi yang tinggi (asma, PPOK, tumor atau sumbatan pada saluran napas)
- 2) Peningkatan VCO_2 bersamaan dengan terbatasnya kapasitas kerja (diet, PPOK)
- 3) Peningkatan *dead space* (ruang rugi) yang memerlukan peningkatan ventilasi bersamaan dengan keterbatasan kapasitas kerja.
- 4) Penurunan kapasitas kerja.
 - Karena penurunan pusat napas di otak pada overdosis obat dan sindrom hipoventilasi sentral
 - Penyakit neuromuskular (miastenia gravis, sindrom Guillain-Barre)
 - *Mechanical disadvantage* (hiperventilasi, auto-PEEP)
 - Atrofi otot napas (pada malnutrisi, paralisis jangka lama, steroid)
 - Gangguan metabolik (asidosis, penurunan O_2 *delivery*)
 - Kelelahan

2.2.6 Komplikasi

Keputusan untuk memasang ventilator harus dipertimbangkan secara matang. Sebanyak 75% yang dipasang ventilator umumnya memerlukan alat tersebut lebih dari 48 jam. Bila seseorang terpasang ventilator lebih dari 48 jam, maka kemungkinan dia tetap hidup keluar dari rumah sakit (bukan saja lepas dari ventilator) jadi lebih kecil. Secara statistik angka *survival* berhubungan sekali dengan diagnosis utama, usia, dan jumlah organ yang gagal. Pasien asma bronkial lebih dari 90% *survive* sedangkan pasien kanker kurang dari 10%. Usia diatas 65 tahun kemungkinan *survive* kurang dari 50%. Sebagian penyebab rendahnya *survival* pasien terpasang ventilator ini adalah akibat komplikasi pemakaian ventilator sendiri, terutama tipe tekanan positif.³⁶

Akibat Merugikan dari ventilasi mekanik :

1) Pengaruh pada paru-paru

Barotrauma mengakibatkan emfisema, pneumomediastinum, pneumoperitoneum, pneumotoraks, dan tension pneumotoraks. Puncak tekanan pengisian paru yang tinggi (lebih besar dari 40 cmH₂O) berhubungan dengan peningkatan insiden barotrauma. Disfungsi sel alveolar timbul akibat tekanan jalan napas yang tinggi. Pengurangan lapisan surfaktan mengakibatkan atelektasis, yang mengakibatkan peningkatan tekanan jalan napas lebih lanjut. Tekanan jalan napas yang tinggi juga mengakibatkan distensi berlebihan alveolar (velotrauma), meningkatkan permeabilitas mikrovaskular dan kerusakan parenkim. Konsentrasi oksigen inspirasi yang tinggi (FiO₂ lebih besar dari 0,5) mengakibatkan pembentukan radikal bebas dan kerusakan sel sekunder. Konsentrasi oksigen yang

tinggi ini dapat mengakibatkan hilangnya nitrogen alveolar dan atelektasis sekunder.³⁶

2) Pengaruh pada kardiovaskular

Pernapasan spontan atau dengan bantuan ventilasi mekanik dapat mempengaruhi kerja jantung. Pada pernapasan spontan, ini ditandai oleh *pulsus paradoksus*. Sedangkan pemberian tekanan positif dan atau volume saat ventilasi mekanik untuk membuka alveoli sebagai terapi gagal napas mengakibatkan peningkatan tekanan intratorakal yang dapat mengganggu kerja jantung yang bertanggung jawab terhadap menurunnya fungsi sirkulasi. Hasilnya berupa penurunan curah jantung sehingga aliran balik vena ke jantung kanan menurun, disfungsi ventrikel kanan, dan pembesaran jantung kiri. Penurunan curah jantung akibat *preload* ventrikel kanan kurang, banyak dijumpai pada pasien hipovolemik dan memberikan reaksi pada penambahan volume cairan. Menurunnya fungsi jantung pasien kritis saat ventilasi mekanik dapat memperburuk pasokan O₂ ke jaringan, mengganggu fungsi organ yang berakibat meningkatnya morbiditas dan mortalitas.^{36,42}

3) Pengaruh pada ginjal, hati, dan saluran cerna

Tekanan ventilasi positif bertanggung jawab pada keseluruhan penurunan fungsi ginjal dengan penurunan volume urine dan eksresi natrium. Fungsi hati mendapat pengaruh buruk dari penurunan curah jantung, meningkatnya resistensi pembuluh darah hati, dan peningkatan tekanan saluran empedu. Iskemia mukosa lambung dan perdarahan sekunder mungkin terjadi akibat penurunan curah jantung dan peningkatan tekanan vena lambung.³⁶