

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada unit perawatan intensif (ICU) penggunaan ventilasi mekanis merupakan metode utama dalam mendukung fungsi organ pada pasien. Adapun masalah umum yang muncul akibat penggunaan ventilasi mekanis adalah timbulnya komplikasi *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP), yang dianggap sebagai infeksi nosokomial yang muncul dan berkembang lebih dari 48 jam setelah dimulainya dukungan ventilasi mekanis. Tingkat prevalensi VAP pada pasien yang menjalani ventilasi mekanis adalah 9%–68%, dan angka kematian akibat VAP sekitar 30%–70%. VAP memperpanjang masa rawat inap di rumah sakit, meningkatkan biaya perawatan kesehatan, meningkatkan durasi ventilasi mekanis, dan meningkatkan morbiditas serta mortalitas penderitaan pasien.(1)

Salah satu masalah umum yang dialami pasien yang menjalani ventilasi mekanik adalah kesehatan mulut yang buruk. Pasien di unit perawatan intensif (ICU) dengan cepat mengalami masalah mulut karena berbagai alasan seperti malnutrisi, adanya selang trakea dan selang nasogastrik yang dipasang di mulut pasien untuk tujuan pengobatan, berkurangnya asupan cairan, dan berkurangnya air liur yang disebabkan oleh demam, diare, luka bakar, dan penggunaan obat-obatan seperti opiat.(1)

Pada pasien di ICU, plak gigi terbentuk lebih banyak dan lebih cepat dibandingkan pasien lain. Flora rongga mulut berubah dalam waktu 48 jam setelah rawat inap menjadi lebih banyak organisme gram negatif, yang tumbuh di rongga mulut sehingga mengakibatkan terbentuknya plak gigi. Massa plak meningkat dengan akumulasi mikroorganisme aerobik dan anaerobik dan kolonisasinya oleh bakteri Gram negatif merupakan faktor penting dalam akumulasi bakteri rongga mulut dan faring. Hasil beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa bakteri yang terdapat dalam plak gigi merupakan penyebab pneumonia terkait ventilator (VAP).(1)

Plak gigi adalah struktur yang kompleks dan dinamis dari kolonisasi bakteri yang terakumulasi. Patogen ini bermigrasi ke bawah dan berkolonisasi di paru-paru sebagai konsekuensinya aspirasi, yang dapat berkembang menjadi pneumonia.(2)

Klorheksidin merupakan antimikroba spektrum luas yang dapat mengurangi kolonisasi bakteri oral dan migrasi serta kolonisasi mikroorganisme di paru-paru. Klorheksidin juga dapat mengikat polisakarida ekstraseluler bakteri, mencegah bakteri menempel pada membran sel dengan mudah dan dengan demikian mencegah dan mengurangi karies dan penyakit periodontal. (3)

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kes *et al.* yang merupakan penelitian uji coba terkendali secara acak tentang pengaruh penggunaan klorheksidin 0,12% sebagai oral hygiene untuk infeksi pernafasan terkait ventilator, pada penelitian itu menunjukkan bahwa penggunaan CHX glukonat 0,12% untuk perawatan mulut efektif untuk pencegahan VAP dan mengurangi kolonisasi mikroba pada pasien dengan ventilasi mekanis. Frekuensinya kolonisasi orofaring menurun secara signifikan pada kelompok CHX 0,12% dibandingkan dengan kelompok plasebo pada Hari ke-3 ($p = 0,001$). Kehadiran *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus* menurun pada kelompok CHX 0,12%.(4)

Studi yang dilakukan oleh Scannapieco *et al.* pada sebuah review analisis dan evaluasi tentang Pengurangan risiko pneumonia terkait ventilator pada pasien sakit kritis yang menerima ventilasi mekanis setelah pemberian klorheksidin oral topikal, menyimpulkan bahwa Infeksi paru-paru terkait ventilator akibat aspirasi bakteri patogen potensial, seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, atau batang gram negatif yang mengkolonisasi rongga mulut dan orofaring berkurang dengan menyikat gigi dengan pasta gigi berbahan fluoride yang secara tidak langsung mengurangi aspirasi bakteri pathogen ke paru-paru.(5)

Sementara itu dalam penelitian Brailsford *et al.* menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan jumlah dan proporsi bakteri pleomorfik Gram-positif terutama *Actinomyces naeslundii* antara pasta gigi berfluorida dan tidak berfluorida.(6)

Keberadaan biofilm pada permukaan gigi dapat diatasi dengan menyikat gigi. Pasta gigi berfluorida membuat email gigi lebih tahan terhadap pembusukan serta mampu mencegah adhesi mikroba ke email gigi. Pasta gigi berfluorida memiliki sifat antibakteri dengan membantu mencegah kolonisasi bakteri.(7)

Skor Infeksi Paru Klinis (CPIS) dikembangkan sebagai alat pengganti untuk memfasilitasi diagnosis pneumonia terkait ventilator (VAP). CPIS dihitung

berdasarkan poin yang diberikan untuk berbagai tanda dan gejala pneumonia (misalnya demam dan tingkat gangguan oksigenasi). Diagnosis pneumonia terkait VAP yang dihitung berdasar poin yang diberikan untuk berbagai tanda dan gejala pneumonia dimana CPIS >6 mungkin berkorelasi dengan VAP. Perubahan di CPIS mungkin berkorelasi dengan hasil VAP, namun nampaknya rasio tekanan parsial oksigen arteri fraksi oksigen yang diilhami merupakan penanda hasil yang lebih penting dibandingkan CPIS.(8)

Bilas bronkoalveolar (BAL) adalah metode diagnostik untuk mengumpulkan dan memperoleh sel (seperti mikroorganisme dan sel kekebalan) dan cairan dari bronkus dan alveoli paru menggunakan bronkoskopi maupun non-bronkoskopi dengan memberikan cairan fisiologis (normal saline). Diagnosis patogen menggunakan BAL terbukti lebih unggul dibandingkan evaluasi klinis VAP, karena dapat membantu dokter memutuskan terapi antibiotik spesifik yang diperlukan untuk pasien.(9)

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah efek chlorhexidine 0,12 % lebih baik dibandingkan dengan pasta gigi berbahan fluoride sebagai agen *oral hygiene* terhadap kejadian *Ventilator-Associated Pneumonia (VAP)* dan koloni mikroorganisme bronkoalveolar pada pasien dengan ventilasi mekanik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek chlorhexidine 0,12 % dengan pasta gigi berbahan fluoride sebagai agen *oral hygiene* terhadap kejadian *Ventilator-Associated Pneumonia (VAP)* dan koloni mikroorganisme bronkoalveolar dan pada pasien dengan ventilasi mekanik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui efek chlorhexidine 0,12% % sebagai agen *oral hygiene* terhadap *Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)* pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif.

- 2) Mengetahui efek chlorhexidine 0,12% sebagai agen *oral hygiene* terhadap koloni mikroorganisme bronkoalveolar pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif.
- 3) Mengetahui efek pasta gigi berbahan fluoride sebagai agen *oral hygiene* terhadap *Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)* pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif.
- 4) Mengetahui efek pasta gigi berbahan fluoride sebagai agen *oral hygiene* terhadap koloni mikroorganisme bronkoalveolar pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif
- 5) Mengetahui perbandingan efek chlorhexidine 0,12% dengan pasta gigi berbahan fluoride sebagai agen *oral hygiene* terhadap *Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)* pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif
- 6) Mengetahui perbandingan efek chlorhexidine 0,12% dengan pasta gigi berbahan fluoride sebagai agen *oral hygiene* terhadap koloni mikroorganisme bronkoalveolar pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu penggunaan chlorhexidine 0,12 % dalam prosedur *oral hygiene* lebih efektif dibandingkan pasta gigi berbahan fluoride dalam mengurangi koloni mikroba bilasan *Bronchoalveolar (BAL)* serta dalam mencegah kejadian *Ventilator Associated Pneumonia (VAP)* pada pasien dengan ventilasi mekanik di unit perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritik

- 1) Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat menjadi acuan untuk membandingkan penggunaan chlorhexidine 0,12 % dan pasta gigi berbahan fluoride dalam prosedur *oral hygiene* pada pasien dengan ventilator mekanik di ruang perawatan intensif.
- 2) Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi dan terapi intensif.

1.5.2 Manfaat Metodologik

Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya.

1.5.3 Manfaat Praktis

- 1) Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan pertimbangan untuk penggunaan chlorhexidine 0.12 % dan pasta gigi berbahan fluoride dalam prosedur *oral hygiene* pada pasien dengan ventilator mekanik.
- 2) Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat meningkatkan efektivitas dari prosedur *oral hygien*

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ventilator Mekanik

2.1.1 Pengertian Ventilator Mekanik

Ventilator mekanis adalah salah satu perangkat penting yang digunakan dalam anestesi dan unit perawatan intensif untuk menghasilkan aliran gas yang diatur ke paru-paru pasien. Oksigen diperlukan oleh setiap manusia untuk tetap hidup dan dalam kasus di mana pasien mengalami gangguan pernapasan akut, ventilator mekanis digunakan untuk menyalurkan ventilasi eksternal yang dapat dihasilkan dari sistem pasokan internal rumah sakit atau dari generator oksigen portabel. Ventilator dihubungkan ke paru-paru pasien melalui tabung endotrakeal (ETT) untuk mengalirkan udara. Perangkat ini beroperasi dengan mengatur beberapa parameter yang dapat ditentukan sebelumnya oleh dokter anestesi sesuai dengan kebutuhan pasien.(10)

2.2 VAP (Ventilator Associated Pneumonia)

Pneumonia terkait ventilator (VAP) didefinisikan sebagai pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam setelah dimulainya ventilasi mekanis. Kondisi ini mempengaruhi 10%-20% pasien yang menerima ventilasi mekanis selama lebih dari 48 jam. VAP didiagnosis berdasarkan kriteria berikut: adanya sputum purulen, demam ($>38^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia ($<35,5^{\circ}\text{C}$), leukositosis ($>10.000 \text{ mm}^3$) atau leukopenia ($<4.000 \text{ mm}^3$), kultur bakteri positif dari sekresi pernapasan ($>10^6 \text{ cfu/mL}$), dan radiografi yang menunjukkan infiltrat paru tambahan atau progresif.(11)

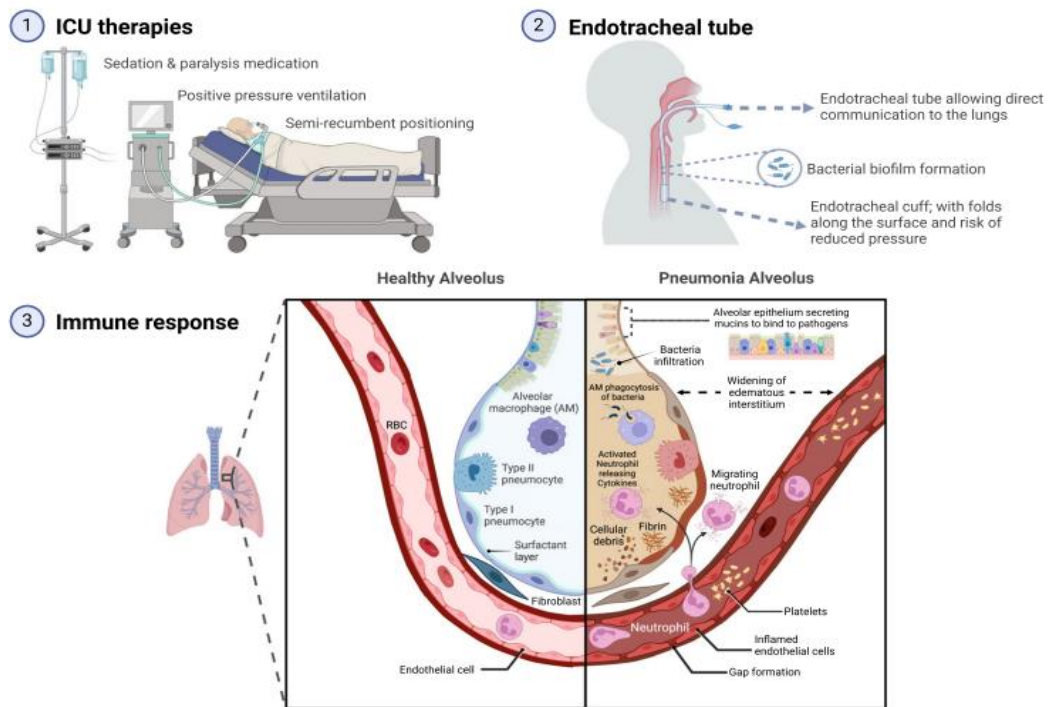
Ada beberapa faktor resiko terjadinya VAP yang diakui secara internasional yaitu karakteristik pasien (umur, jenis kelamin), luka bakar, penyakit penyerta, terapi antibiotik sebelumnya, tindakan invasif (pembedahan), polimorfisme gen, lama waktu penggunaan ventilasi mekanis, dan gangguan kesadaran. Lemahnya refleks fisiologis pada pasien dengan gangguan kesadaran dapat mempengaruhi keluarnya sekresi pernapasan seperti meludah, menelan, dan batuk. Selain itu, isi

lambung dapat mengalami refluks dan menyebabkan aspirasi dalam proses pengisapan (suction) karena pasien berada dalam posisi pasif.(12)

2.2.1 Patofisiologi Ventilator Associated Pneumonia (VAP)

Aspirasi kolonisasi oral telah diidentifikasi sebagai salah satu penyebab umum VAP di ICU, sebagai akibat dari perawatan mulut yang buruk. Setiap kali tabung endotrakeal (ET) terpasang, sebagian besar pertahanan terhadap pneumonia terganggu. Tabung ET melewati fungsi penyaringan dan penangkapan fisik normal karena tidak ada pemanasan dan pelembapan hidung. Mekanisme pertahanan mukosiliar juga terganggu oleh tabung ET. Tabung ET mengganggu pembersihan lendir normal, dan menimbulkan kumpulan sekresi di atas manset, yang mencemari kolam subglotis. Sekresi yang terkontaminasi dapat mengalir ke trakea dan dapat disedot ke paru-paru. Tabung ET selanjutnya menghambat mekanisme batuk. Flora oral pasien dewasa yang sakit kritis berbeda dari orang dewasa sehat normal. Dalam waktu 48 jam setelah intubasi, terjadi penipisan fibronektin yang bertanggung jawab atas dominasi organisme Gram-negatif, menggantikan organisme Gram-positif yang ditemukan dalam keadaan normal. Kurangnya kebersihan mulut yang efektif, menyebabkan terbentuknya endapan plak gigi pada gigi dalam waktu 72 jam yang dapat menjadi tempat penyimpanan bagi patogen pernapasan potensial.(13)

Gambar 1. Mekanisme VAP



Mekanisme pneumonia yang didapat dari ventilator :(14)

1. Faktor eksternal yang berhubungan dengan terapi ICU meliputi ventilasi mekanis, sedasi, dan kelumpuhan agen dan posisi setengah telentang.
2. Tabung endotrakeal mencegah penutupan glotis dan memberikan hubungan langsung ke paru-paru, memungkinkan mikroaspirasi sekret dari sinus hidung dan orofaring. Manset endotrakeal beresiko deflasi, bergeser dan terlipat kecil, memungkinkan sekret yang terkumpul bocor. Biofilm bakteri dapat terbentuk di sekitar tabung endotrakeal, yang kemudian dapat terlepas karena gerakan atau pengisapan.
3. Sebagai respon terhadap serangan patogen, makrofag alveolar dan respon imun dan inflamasi neutrofil menyebabkan alveoli yang meradang, edema, dan terinfeksi

Pemasangan pipa endotrakeal tetap menjadi faktor risiko terkuat untuk penyakit ini. Mekanisme pertahanan alami, seperti refleks batuk, terganggu dan memungkinkan bakteri infeksius masuk ke saluran pernapasan bawah. Biasanya, ada empat cara mikroorganisme menyerang paru-paru:

- (1) Kumpulan sekresi di sekitar pipa
- (2) Mikroaspirasi yang biasanya terjadi saat pipa dimasukkan
- (3) Biofilm bakteri gram negatif di dalam pipa
- (4) gangguan pembersihan mukosiliar untuk mengeluarkan aliran lender terutama saat pasien berbaring.

Flora mikroba inang normal berubah karena penyakit dan penggunaan terapi antibiotik bersama dengan manajemen perlindungan jalan napas dan mekanisme pembersihan akibat ventilasi mekanis. Flora orofaring biasanya memiliki virulensi rendah. Pada pasien ICU, flora ditumbuhi basil gram negatif aerobik endogenik dengan virulensi tinggi, yang sering menyebabkan infeksi paru-paru. Kolonisasi dan infeksi patogen bakteri nosokomial dapat disebabkan oleh penularan eksogen dari sumber lingkungan, atau dapat ditularkan oleh petugas kesehatan yang merawat pasien yang berbeda. Sekresi yang diperkaya bakteri "didorong" oleh ventilasi tekanan positif, bergerak cepat ke saluran pernapasan bagian bawah, menginisialisasi infeksi paru-paru. Faktor imunologi yang dirusak oleh organisme yang menginfeksi memiliki efek yang kuat pada inisiasi penyakit ini. Fagositosis yang terganggu oleh neutrofil, yang disebabkan oleh anafilatoksin c5a dari mikroorganisme diikuti oleh peningkatan sel T regulator dan deaktivasi monosit akan memprediksi inisiasi infeksi nosokomial pada pasien tersebut. (15)

Mikroorganisme masuk ke saluran pernafasan bagian bawah dari orofaring, bocor di sekitar balon pipa endotrakeal, atau biofilm di dalam lumen endotrakeal, selain itu, plak gigi patogen terkait dengan mikroaspirasi bakteri ke saluran pernapasan bagian bawah. Perawatan mulut yang efektif dapat memainkan peran penting dalam hal ini mencegah VAP.(16)

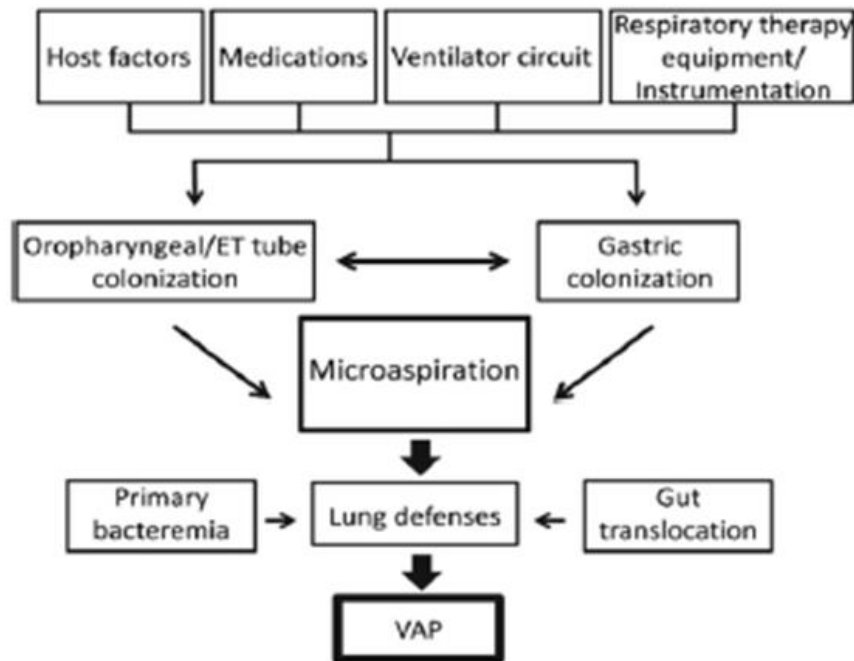
Patogenesis VAP berhubungan dengan beberapa strain bakteri yang mengkolonisasi saluran orofaring dan gastrointestinal yang mencapai saluran pernafasan bagian bawah terutama melalui mikroaspirasi sekret yang mengandung bakteri. Hampir 75% pasien dengan penyakit paru-paru dan/atau menjalani intubasi orofaringeal ditemukan terkolonisasi oleh bakteri patogen dalam waktu 24 jam setelah masuk ke unit perawatan intensif. Reservoir yang berkontribusi terhadap

kolonisasi orofaring meliputi nasofaring, sinus, dan lambung. Tabung endotrakeal berkontribusi terhadap kolonisasi dengan secara langsung yang menyebabkan VAP seperti *P. aeruginosa* dan *S. aureus*, mendorong pembentukan biofilm dengan lumen tabung endotrakeal, yang dapat berfungsi sebagai tempat untuk inokulasi langsung bahan yang terinfeksi ke dalam ruang udara distal. Sumber inokulasi bakteri yang kurang umum adalah kolonisasi sirkuit ventilator atau inokulasi langsung melalui aerosol atau instrumentasi yang terinfeksi, khususnya kateter penghisap atau bronkoskop. Sebagai perbandingan, penyebaran hematogen pada paru sebagai penyebab VAP jauh lebih jarang terjadi, yaitu <15% kasus.(8)

Meskipun sebelumnya pernah dianggap steril, paru-paru sekarang diakui sebagai tempat tinggal bagi mikrobioma yang beragam dan dinamis yang, dalam kondisi sehat, mempertahankan ekosistem simbiosis dan homeostasis imun. Banyak faktor yang dapat menyebabkan disbiosis mikrobioma selama penyakit kritis, termasuk penggunaan antibiotik sebelumnya, ventilasi mekanis atau perubahan pola makan, yang dapat memperburuk risiko komplikasi seperti VAP. Disbiosis mikrobiota paru-paru yang terkait dengan VAP dikaitkan dengan perubahan mikrobiota orofaring, yang darinya terjadi mikroaspirasi atau translokasi ke paru-paru melalui ETT, di samping translokasi usus ke paru-paru dan faktor-faktor terkait ICU seperti terapi antibiotik.(17)

Penyebaran hematogen dari infeksi *S. aureus* intravaskular atau translokasi bakteri usus yang dapat terjadi pada pasien dengan sistem imun lemah dengan neutropenia. Mikroaspirasi adalah kejadian umum pada pasien sehat dan sakit kritis. Peristiwa ini jarang mengakibatkan infeksi pada subyek sehat, terutama karena cara yang sangat efektif untuk memberantas penyakit menular atau toksik pada saluran pernapasan, yang mencakup mekanisme pembersihan mukosiliar yang efisien dan respons antimikroba mukosa bawaan yang kuat. Pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis, gangguan pada transportasi mukosiliar dan respons seluler bawaan menyebabkan terjadinya infeksi paruermukaan mukosa saluran pernapasan bagian atas, yang memfasilitasi adhesi bakteri. Ringkasan faktor-faktor yang berkontribusi terhadap patogenesis VAP ditunjukkan pada Gambar 1.(8)

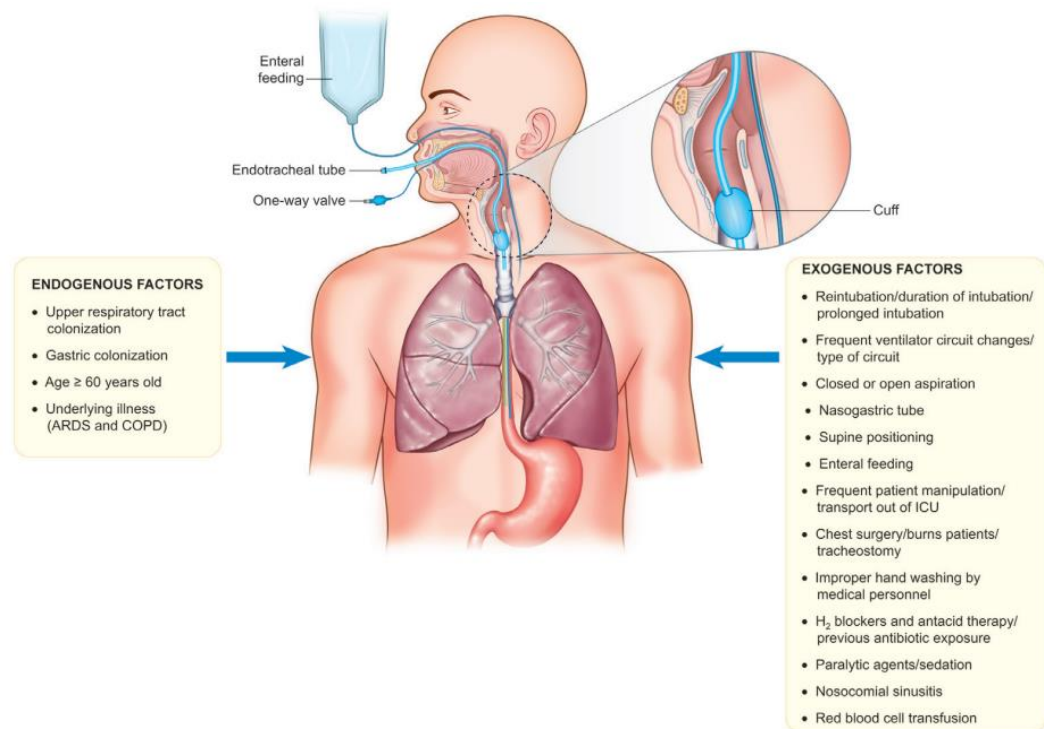
Gambar 2. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap patogenesis VAP



2.2.2 Faktor Resiko VAP

Penggunaan ventilasi mekanis merupakan faktor risiko yang signifikan untuk pneumonia yang didapat di rumah sakit terkait dengan aspirasi, penurunan tingkat kesadaran, penatalaksanaan yang berlebihan dan transportasi pasien, dan penyakit paru-paru kronis. Risiko VAP meningkat sebesar 3% dalam 5 hari pertama ventilasi, 2% dalam 5-10 hari, dan 1% dalam 10 hari ventilasi. Meskipun jalur lain dapat menyebabkan VAP, seperti penyebaran hematogen, menghirup udara yang terkontaminasi, dan juga perluasan infeksi pada rongga pleura, jalur masuk utama VAP adalah patogen ke saluran pernafasan bagian bawah terjadi melalui aspirasi sekret yang mengandung mikroorganisme (dari orofaring atau refluks lambung).(18)

Gambar 3. Menunjukkan berbagai faktor risiko yang berhubungan dengan VAP. Di antara faktor risiko melekat pada inang (endogen), telah diamati bahwa pasien dengan usia lanjut, individu dengan immunosupresif atau penyakit paru memiliki peningkatan risiko untuk terkena penyakit ini.



2.3 Bakteri yang terlibat dalam Ventilator-Associated Pneumonia

VAP dapat disebabkan oleh berbagai patogen bakteri Gram-negatif dan Gram-positif, dan mungkin bersifat polimikroba. Penyebab paling umum dari VAP adalah bakteri Gram-positif *Staphylococcus aureus*, dengan *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA) mewakili lebih dari 60% isolat *S. aureus* dalam VAP. Patogen penyebab VAP lainnya meliputi basil gram negatif aerobik seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, spesies *Enterobacter*, spesies *Acinetobacter*, dan *Stenotrophomonas maltiphila*. *Legionella pneumophila* merupakan patogen bakteri intraseluler obligat yang merupakan agen etiologi pada pneumonia komunitas (CAP), HAP dan VAP. Virus dan jamur merupakan penyebab VAP yang tidak biasa, meskipun organisme ini dapat memodulasi respons mukosa bawaan yang merupakan predisposisi terjadinya VAP. VAP lebih sering disebabkan oleh patogen yang memiliki

resistensi intrinsik terhadap beberapa agen antimikroba, termasuk *P. aeruginosa*, spesies *Acinetobacter*, *S. maltiphila*, dan MRSA.

Berikut beberapa patogen VAP :

1. *Streptokokus pneumonia*

Patogen diplococcus Gram-negatif yang merupakan penyebab utama VAP timbul dini, biasanya beberapa hari setelah intubasi.

2. *Haemophilus influenzae*

Coccobacillus gram negatif, bakteri yang tumbuh cepat, menginduksi VAP dengan cepat setelah intubasi.

3. *Enterobacteriaceae*

Basilus gram negatif enterik sebagian besar berada di saluran pencernaan bagian bawah.

4. *Stafilokokus aureus*

Kokus gram positif merupakan faktor virulen penting terhadap infeksi nosokomial, terutama VAP.

5. *Acinetobacter*

Basilus gram negatif aerobik non-fermentasi sangat efektif dalam menyebabkan infeksi nosokomial pada pasien sakit kritis yang dirawat di unit ICU.

6. *Pseudomonas aeruginosa*

Bakteri gram negatif aerobik, non-fermentasi, patogen penyebab VAP yang paling umum, juga resistan terhadap antibiotik, juga merupakan penyebab patogen VAP yang paling mematikan.

2.4 Faktor lingkungan mikro yang mengatur respons host bawaan di VAP

Faktor lingkungan mikro yang mengatur respons host bawaan di VAP dijelaskan sebagai berikut :(8)

1. Ventilasi Mekanik

Ventilasi mekanis menyebabkan distribusi tekanan dan volume yang tidak homogen ke berbagai daerah paru-paru, mengakibatkan regangan berlebihan pada beberapa unit alveolar (volutrauma), dan kolaps alveolar berulang di daerah lain (atelectotrauma). Peregangan paru yang berlebihan mengakibatkan aktivasi

beberapa jalur transkripsi, termasuk jalur NF- κ B dan jalur MAPK kinase, yang berkontribusi terhadap pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8. Mediator seluler tersebut tidak hanya memicu respons cedera paru-paru yang merugikan dan kemungkinan disfungsi beberapa organ, namun juga dapat mendorong pemrograman ulang leukosit dan sel struktural yang terjadi pada penyakit kritis. Ventilasi mekanik pada volume paru-paru sedang hingga tinggi juga dapat memicu paru-paru untuk meningkatkan cedera paru-paru atau kegagalan organ sistemik sebagai respons terhadap tantangan infeksi.

2. Flora mikroba dalam lingkungan mikro paru

Ada hubungan antara kolonisasi spesies *Candida* dan kerentanan terhadap infeksi paru *P. aeruginosa*. Spesies *Candida* adalah salah satu organisme yang paling umum diperoleh dari biofilm tabung endotrakeal dan sekresi trakea pada pasien dengan VAP. Secara historis, *Candida* dianggap sebagai organisme komensal dan bukan patogen sejati, sehingga tidak berperan dalam patogenesis penyakit VAP. Namun, sebuah penelitian observasional menemukan hubungan statistik antara kolonisasi saluran napas dengan spesies *Candida* dan perkembangan VAP *P. aeruginosa*. Pada model tikus yang terkena pneumonia *P. aeruginosa*, penanaman *C. albicans* hidup namun tidak dibunuh dengan panas pada bronkus sebelumnya menghasilkan peningkatan kerentanan terhadap serangan bakteri berikutnya

2.5 Bakteri Rongga Mulut

Gigi dan mulut dikatakan bersih jika terbebas dari plak, debris, dan karang gigi, yang merupakan sumber infeksi mikroorganisme. Komunitas bakteri yang sangat banyak, beragam dan kompleks dapat hidup di berbagai bagian atau permukaan rongga mulut. Bakteri pada mulut terdiri dari bakteri flora normal dan bakteri patogen. Bakteri flora normal adalah bakteri yang umumnya ditemukan secara alami pada satu tempat pada orang yang sehat. Flora normal rongga mulut berusaha berkoloni di setiap area yang tersedia untuk mencegah berbagai penyakit. Sedangkan bakteri patogen memiliki kemampuan untuk menyebabkan penyakit, misal ketika mereka berpindah dari habitat aslinya. Penelitian yang dilakukan oleh Titi lasmini (2020), menunjukkan bakteri pada rongga mulut yang dikultur dengan metode spread plate di antaranya Staphylococcaceae (Coagulase Negative Staphylococcus 30,77%, Staphylococcus aureus 3,85%), Streptococcaceae

(*Enterococcus* sp. 3,85%), HACEK Group (*Aggregatibacter* sp. 3,85%), Enterobacteriaceae (*Klebsiella* sp. 19,23%, *Citrobacter* sp. 3,85%), dan Non fermenting Gram Negative Bacilli (*Pseudomonas* sp. 26,92%, *Acinetobacter* sp. 7,69%).(19)

2.6 Profil Patogen Plak Gigi

Dalam penelitian Sands et al, berbagai tes dilakukan untuk memetakan mikrobiologi plak gigi yang berada di rongga mulut pasien VAP. Lima filum bakteri yang berbeda dipelajari dari spesimen 13 pasien. Empat puluh genre, enam di antaranya bukan bagian dari komunitas plak mulut normal dan empat spesies utama berikut didokumentasikan dalam 38 spesimen plak gigi: *Streptococcus pseudopneumoniae* (66%), *Enterococcus faecalis* (37%), dan *Escherichia coli* dan *Shigella flexneri* (32%). Dari penelitian (Sands et al.), disimpulkan bahwa ada perbedaan dalam profil patogen pada awal intubasi dibandingkan dengan akhir intubasi. Bukti menarik lain yang diekstrak dari artikel ini adalah bahwa *Pseudomonas aeruginosa* tidak teridentifikasi dalam plak gigi pasien ini, meskipun penelitian terdahulu menunjukkan bahwa spesies bakteri ini merupakan kolonisator utama dalam plak gigi pasien yang dirawat dengan ventilator dan dalam kondisi kritis, serta penyebab utama VAP (Parker et al 2008; Raad et al 2011 Tarquinio et al 2014). Informasi tentang profil patogen yang terlibat dalam plak oral pasien ini akan membantu menciptakan strategi intervensi untuk mengimbangi kejadian VAP.(8)

2.7 Oral Hygiene Dalam Mencegah VAP (*Ventilator Associated Pneumonia*)

Rongga mulut dapat menjadi sumber bakteri penting yang menyebabkan infeksi paru-paru. Plak gigi, biofilm yang ditularkan melalui gigi yang memulai penyakit periodontal dan karies gigi juga dapat memengaruhi inisiasi dan perkembangan pneumonia karena relokasi bakteri dari biofilm ke dalam saluran pernapasan. Bakteri yang menyebabkan pneumonia yang didapat dari komunitas biasanya adalah spesies yang biasanya mengkolonisasi orofaring seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Mycoplasma pneumoniae*. Sebaliknya, pneumonia nosokomial sering disebabkan oleh bakteri yang bukan merupakan anggota umum flora orofaring seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan bakteri Gram-negatif enterik. Patogen

pernapasan, seperti *S. aureus*, *P. aeruginosa*, dan *Escherichia coli*, telah ditemukan hadir dalam jumlah besar pada gigi pada orang tua yang dirawat di rumah sakit dan pasien perawatan intensif (20)

Kejadian VAP ini dapat dicegah dengan melakukan bundle VAP yang salah satunya dengan melakukan oral hygiene menggunakan bahan antiseptik yang efektif membunuh kuman. Bahan oral hygiene yang mengandung antiseptik mampu menekan pertumbuhan dan membunuh bakteri terbukti efektif dalam pencegahan VAP yang menjadi penyebab terjadinya infeksi nosokomial paling umum dan kematian di unit perawatan intensif, namun memiliki potensi untuk dicegah.(12)

Perawatan mulut yang komprehensif dianggap sebagai komponen penting dalam pencegahan VAP. Tindakan yang paling umum adalah penyedotan sekresi orofaring yang “kaya” dengan beban bakteri. Metode perawatan mulut lainnya untuk mencegah pneumonia terkait ventilator yang umum digunakan untuk pasien yang menggunakan ventilator meliputi: klorheksidin sebagai monoterapi dalam berbagai konsentrasi 0,12%, 0,2%, 1%, dan 2% yang dapat diaplikasikan sebagai obat kumur, gel, atau busa dan debridemen mekanis dalam bentuk sikat gigi manual atau elektrik, sebagai monoterapi atau bersamaan dengan klorheksidin.(15)

Akumulasi plak gigi dan kolonisasi mikroorganisme di mulut secara signifikan lebih tinggi sejak hari keempat intubasi, sehingga menimbulkan risiko VAP yang lebih tinggi. Pada sepertiga pasien yang menggunakan ventilator mekanis, plak gigi dianggap sebagai reservoir patogen pernapasan tertentu seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Dalam salah satu penelitian yang memenuhi syarat, *S. aureus* dan *Haemophilus influenzae*, organisme yang berhubungan dengan infeksi pernapasan, berlimpah dalam plak gigi.(11)

Patogen yang terdapat dalam aspirasi trakea pada pasien yang diintubasi dapat dideteksi dalam rongga mulut. Patogen umum penyebab VAP yaitu spesies bacillus gram-positif seperti *Staphylococcus aureus* dan coccus gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Acinetobacter*. *Pseudomonas aeruginosa* disebut sebagai patogen VAP paling umum. Strategi yang sangat penting untuk mengurangi kolonisasi bakteri orofaringeal dan patogen penyebab VAP adalah dengan perawatan mulut. Perawatan untuk mengurangi kolonisasi bakteri salah satunya yaitu dengan

menggunakan dekontaminasi mulut dan orofaringeal secara selektif. Penerapan antiseptik dalam perawatan mulut juga membuktikan mengurangi kejadian pneumonia terkait ventilator.(12)

2.8 Bahan Oral Hygiene

2.8.1 Chlorhexidine

Chlorhexidine adalah agen antiseptik spektrum luas yang sangat efektif dengan efek samping yang jarang terjadi. Dianggap sebagai agen pilihan untuk bahan kimia yang mampu mengontrol plak, terutama bila metode mekanis kebersihan mulut sulit dilakukan. Sifat fisikokimia dari klorheksidine mampu menyerap ke permukaan gigi, memungkinkan perlindungan lebih luas terhadap plak hingga 12 jam setelah aplikasi. Larutan yang umum dengan konsentrasi antara 0,12% dan 0,2%.(21)

Chlorhexidine adalah biguanida kationik yang mengikat dinding sel bakteri, sehingga merusak dan bahkan melubangi membran fosfolipid. Efeknya mungkin bakteristatik atau bakterisida tergantung pada konsentrasi produk. Penggunaannya untuk kebersihan mulut pada pasien dengan ventilasi mekanis mengurangi risiko VAP. Sebagai obat kumur, Chlorhexidine mengurangi kolonisasi bakteri di rongga mulut. Namun, adanya biofilm pada permukaan gigi membatasi aksi obat kumur apa pun. Oleh karena itu, gangguan mekanis sebelumnya pada biofilm gigi melalui penyikatan gigi meningkatkan efek Chlorhexidine dan, dengan demikian, mencegah VAP.(11)

Chlorhexidine dengan berbagai macam konsentrasi efektif untuk pencegahan VAP. Efektifitas kerja chlorhexidine dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif dan positif ditentukan oleh konsentrasi yang digunakan. Perlekatan chlorhexidine pada membran sel bakteri kuat karena molekul memiliki muatan kation (positif), sedangkan sebagian molekul bakteri adalah anion (negatif). Permeabilitas membran sel bakteri berubah akibat chlorhexidine sehingga menyebabkan komponen dan sitoplasma sel dengan molekul rendah keluar menembus membran sel, hal ini menyebabkan kematian bakteri.(12)

Konsentrasi Chlorhexidine yang tinggi telah dikaitkan dengan efek samping. Perubahan warna gigi dan iritasi mukosa mulut disebabkan oleh penggunaan Chlorhexidine 0,2% dan 2%. Lesi pada mukosa mulut, seperti lesi erosif, ulserasi, pembentukan plak putih/kuning, dan perdarahan mukosa, telah

diamati pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif. Sebaliknya, ketika Chlorhexidine 0,12% diterapkan, itu efektif dalam mencegah VAP pada pasien bedah.(11)

Menyikat gigi membantu menghilangkan biofilm melalui bulu sikat, karena kontak mekanis dapat memecah plak yang melekat pada permukaan gigi. Terganggunya plak gigi melalui menyikat gigi memfasilitasi aksi Chlorhexidine pada biofilm residu.(11)

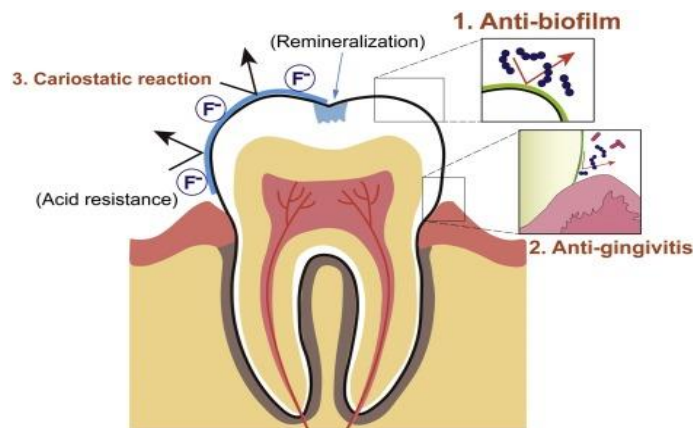
Chlorhexidine berbentuk cair dan mudah diaplikasikan dengan aplikator spons ke seluruh orofaring. Itu harus diterapkan secara ketat setidaknya selama 30 detik dua kali sehari dasar. Efek samping Chlorhexidine yang telah didokumentasikan dalam literatur kedokteran gigi termasuk pewarnaan pada gigi, yang mudah dihilangkan dengan pembersihan. Ada kelainan rasa sementara itu kadang-kadang terjadi dengan penggunaan Chlorhexidine. Namun penggunaan jangka panjang tidak dapat dihilangkan dengan cara penghentian.(22)

Berdasarkan eksperimen yang dilakukan oleh *De Riso*,dkk tahun 1996 tentang

Klorheksidin glukonat 0,12% bilas oral mengurangi infeksi pernapasan nosokomial dan penggunaan antibiotik sistemik nonprofilaksis pada pasien yang menjalani operasi jantung Chlorhexidine mampu menurunkan secara nyata perkembangan bakteri aerob dan anaerob di rongga mulut dari 55 hingga 97% melalui penggunaan 3 bulan tanpa perubahan signifikan resistensi bakteri, pertumbuhan berlebih organisme oportunistik, atau perubahan merugikan lainnya dalam ekosistem mikroba mulut.(22)

Chlorhexidine bertindak sebagai agen anti-plak dan anti-gingivitis, mencegah langkah awal pembentukan biofilm, yaitu adhesi bakteri mikroorganisme. MW fluorida bertindak sebagai agen kariostatik, menyebabkan remineralisasi dan meningkatkan ketahanan asam jaringan keras gigi.(23)

Gambar 4 Anti-biofilm chlorhexidine



Gambar 4 menunjukkan diagram skematik yang menunjukkan efek klinis MW. Sifat anti-biofilm telah terbukti efektif dengan bukti yang kuat, diikuti oleh anti-gingivitis dan reaksi kariostatik.

2.8.2 Pasta Gigi Berbahan Fluoride

2.8.2.1 Kandungan fluoride pada pasta gigi

Pasta gigi didefinisikan sebagai bahan semi padat untuk menghilangkan endapan alami dari gigi dan digunakan bersamaan dengan sikat gigi. Pasta gigi berfluorida merupakan sumber utama fluorida topikal yang berfungsi mencegah dan mengendalikan karies, terutama ketika sumber fluorida alternatif, seperti fluoridasi air, tidak tersedia. Konsentrasi fluorida 1000 dan 1500 ppm dalam pasta gigi efektif dalam mengurangi kejadian dan prevalensi karies gigi. Fluorida dianggap sebagai bahan penghambat karies yang paling efektif, dan hampir semua pasta gigi saat ini mengandung fluorida dalam berbagai bentuk. Jumlah fluoride dalam pasta gigi biasanya antara 0,10-0,15%. Fluorida paling bermanfaat bila mulut tidak dibilas dengan air setelah menyikat gigi. Dengan cara ini, lebih banyak fluorida yang tertahan di rongga mulut. Pasta gigi adalah kendaraan utama fluoride.(24,25)

2.8.2.2 Fungsi fluoride pada kebersihan mulut

Penelitian Hadi *et al.* menyatakan bahwa plak merupakan biofilm yang terdiri dari sekelompok bakteri yang menempel pada permukaan gigi, restorasi gigi, dan gigi palsu. Komposisi umum pasta gigi berfluorida lainnya adalah stannous fluoride dan sodium fluoride, serta terdapat efektivitas setelah penggunaan rutin pasta gigi berfluorida dalam menurunkan skor plak. Mekanisme fluorid mencegah karies yaitu ion fluorida (F^-) dapat menggantikan ion hidroksil (OH^-) pada

hidroksiapatit, struktur kristal utama email. Kristal tersubstitusi, yang disebut fluorapatit, lebih tahan terhadap asam, seperti yang dihasilkan oleh bakteri plak, dibandingkan hidroksiapatit asli. Lapisan permukaan enamel yang mengandung fluorida menghasilkan efek resistensi karies pada gigi.(24,26)

Fluorida yang terkandung dalam pasta gigi mengatasi karies dengan memperlambat metabolisme bakteri sekaligus mengurangi demineralisasi dan meningkatkan remineralisasi email gigi. Fluorida juga diduga memiliki tindakan anti-bakteri. Dalam lingkungan asam, jika terdapat fluorida, hidrogen fluorida (HF) akan terbentuk. HF adalah asam yang tidak terdisosiasi yang dapat menembus membran sel bakteri. Penurunan pH intraseluler akan membuat lingkungan menjadi kurang mendukung bagi banyak enzim penting yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel bakteri. Efek anti karies yang paling penting diklaim disebabkan oleh pembentukan kalsium fluorida (CaF₂) pada plak dan permukaan email selama dan setelah berkumur atau menyikat gigi dengan fluorida. Fluorida menurunkan demineralisasi dan meningkatkan remineralisasi email antara pH 4,5-5,5, sehingga periode demineralisasi menjadi lebih pendek.(24,27)

2.9 CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) Sebagai Alat Ukur

Alat ukur *Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)* dipakai untuk menilai efektifitas bahan terhadap VAP. Alat ukur CPIS digunakan untuk mengevaluasi infeksi paru yang terdiri dari 6 komponen, yaitu PaO₂, FIO₂, rontgen dada, sekresi trakea, leukosit darah, suhu, dan kultur aspirasi trakea. Terjadinya VAP ditentukan dengan menggunakan CPIS dan dapat digunakan untuk mendeteksi pasien dengan pneumonia pada saat masuk ke unit perawatan kritis. Skor CPIS < 5 akan dianggap non-VAP, sedangkan CPIS dengan skor 6-9 akan didiagnosis sebagai VAP (Maarefvand et al., 2015). Selain itu, pengembangan alat ukur MCPIS juga digunakan yang terdiri dari 5 item, yaitu: rontgen dada, jumlah sel darah putih, suhu tubuh, rasio tekanan oksigen arteri (PaO₂) ke fraksi oksigen (FiO₂), dan sekresi paru.(12)

Rontgen dada diikutsertakan sebagai salah satu alat ukur untuk mendiagnosa VAP. Berdasarkan pedoman CPIS, hasil pemeriksaan diamati oleh spesialis paru dengan skor 0 apabila diketahui tidak ada masalah dan skor 1 jika diidentifikasi bintik-bintik tersebar. Kultur bronchoalveolar lavage (BAL), oral,

trakea, orofaring, maupun faring digunakan untuk mendeteksi mikrobiologis penyebab VAP. Kejadian VAP sebagian besar diawali dari aspirasi organisme orofaring ke bronkus kemudian biofilm oleh bakteri terbentuk bersamaan dengan terjadinya proliferasi dan invasi bakteri dalam parenkim paru. Organisme di rongga mulut dan orofaring dalam keadaan normal didominasi oleh *Streptococcus viridans*, *Haemophilus species*, dan organisme anaerob. Sedangkan organisme pada pasien kritis dalam rongga mulut didominasi oleh basil gram negatif aerobik dan *Staphylococcus aureus*.(12)

Tabel 1 Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) modifikasi

Poin CPIS	0	1	2
Sekresi trakea	Jarang	Melimpah	Melimpah + Bernanah
Infiltrat rontgen dada	Tidak ada infiltrasi	Tersebar	Relokalisasi
Suhu, °C	≥ 36,5 dan ≤ 38,4	≥ 38,5 dan ≤ 38,9	≥ 39 dan < 36
Jumlah Leukosit, /mm ³	≥ 4.000 dan ≤ 11.000	< 4.000 dan > 11.000	< 4.000 atau > 11.000 + bentuk pita ≥500
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	>240 atau ARDS		≤ 240 dan tidak ada ARDS
Mikrobiologi	Negatif		Positif
<i>Definisi singkatan</i> : ARDS = sindrom gangguan pernafasan akut; CPIS = skor klinis infeksi paru.			

2.10 Non Bronchoscopy Bronchoalveolar Lavage (NBBL)

Diagnosis pneumonia sulit dilakukan pada pasien kritis yang diintubasi karena keterbatasan modalitas diagnostik. Kultur aspirasi endotrakeal (EA) merupakan perawatan standar di banyak ICU; namun, kontaminasi EA yang sering menyebabkan penggunaan antibiotik yang tidak perlu. Lavase bronkoalveolar nonbronkoskopik (NBBL) menghasilkan kultur alveolar yang steril, sehingga terhindar dari kontaminasi. Pengambilan sampel saluran pernapasan bawah invasif dengan lavage bronkoalveolar nonbronkoskopik (NBBL) atau bronkoskopi

fiberoptik konvensional untuk mendiagnosis pneumonia pada pasien yang diintubasi dapat mengurangi risiko kontaminasi bakteri yang terkait dengan EA (Endotracheal Aspirasi).(28)

NBBL adalah teknik invasif minimal yang telah digunakan untuk mengambil sampel saluran napas bawah dan alveoli secara steril. NBBL memberikan beberapa keuntungan dibandingkan EA dan bronkoskopi fiberoptik. NBBL memberikan kultur kuantitatif yang steril dengan hasil yang mirip dengan bronkoskopi fiberoptik dengan biaya yang lebih rendah. NBBL aman dan telah dilakukan pada pasien sakit kritis baik untuk penggunaan klinis maupun penelitian. Kultur NBBL dianggap positif jika ada pertumbuhan mikroba lebih besar dari atau sama dengan 10^4 CFU selain flora oral.(28)

Adapun keuntungan dari NBBL tidak memerlukan tingkat kemahiran operator yang tinggi dan peralatan yang lebih sederhana. Sampel yang diperoleh melalui NBBL efektif untuk diagnosis VAP, dengan sensitivitas 50% dan spesifisitas 95% dibandingkan dengan konfirmasi histologis post-mortem pneumonia(29)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Afify *et al.* tentang perbandingan antara BAL bronkoskopik dan BAL non-bronkoskopik pada pasien dengan VAP, tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap jumlah kultur mikroba yang positif baik pada sampel bilasan bronchoalveolar dengan metode bronkoskopi dibanding non bronkoskopi.(30)

Kriteria Inklusi Klinis-Radiologis pada pemeriksaan NBBL adalah semua pasien lain dirawat di ICU yang menerima ventilasi mekanis lebih dari 48 jam. Adapun prosedur dari pemeriksaan NBBL adalah :(31)

- Non-Bronkoskopik Bronchoalveolar Lavage (sNB-BAL) dilakukan pada semua pasien terventilator.
- Pasien dipantau selama dan setelah prosedur dengan oksimetri nadi, elektrokardiogram dan pengukuran tekanan darah.
- Prosedur dihentikan jika terjadi perubahan yang signifikan dalam fungsi kardiopulmoner seperti, hipoksia, bronkospasme atau ketidakstabilan hemodinamik.
- Pasien diberi ventilasi dengan FiO₂ 100% dan diberikan midazolam atau propofol sesuai dengan kebutuhan pasien di ICU.
- Suction kateter yang dirancang khusus sepanjang 56 cm 16 Fr dan 12 Fr

- Dispo 20 mL berisi larutan NaCl 0.9%
- Masukkan suction kateter 16 Fr hingga terasa tahanan dan ujung kateter terjepit yang diikuti suction kateter 10 Fr ke dalam kateter 16 Fr
- Lakukan penyuntikan NaCl 0.9 % sebanyak 20 mL melalui suction kateter 10 Fr, kemudian dilakukan suction
- Total spesimen yang terkumpul diharapkan sebanyak 5mL, ulangi prosedur bilasan jika jumlah cairan spesimen tidak tercukupi.
- Segera kirim sampel bilasan ke laboratorium mikrobiologi dalam waktu kurang dari 2 jam guna mencegah perkembangan jumlah bakteri.

Koloni didefinisikan sebagai keberadaan organisme apa pun dalam suatu konsentrasi

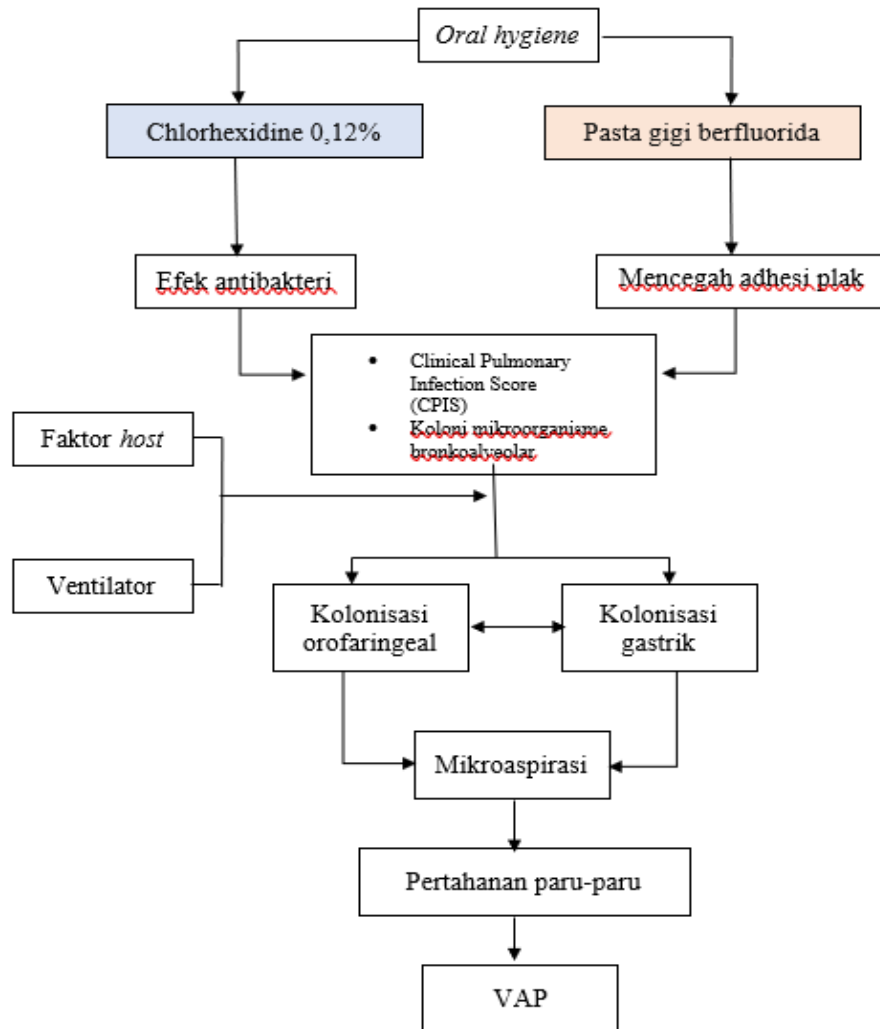
$<10^4$ CFU/ml untuk spesimen NB-BAL. Desaturasi oksigen, pendarahan, perubahan jantung denyut jantung, irama jantung, atau tekanan arteri rata-rata diamati selama atau segera setelah prosedur tindakan.(31)

Penggunaan bersamaan dan/atau durasi penggunaan antimikroba bervariasi di antara penelitian. Diketahui bahwa hasil kultur darah dan sputum menurun secara signifikan dengan penggunaan antimikroba prakultur. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa hasil patogen bakteri dipengaruhi oleh penggunaan bersamaan dan/atau durasi penggunaan antimikroba.(32)

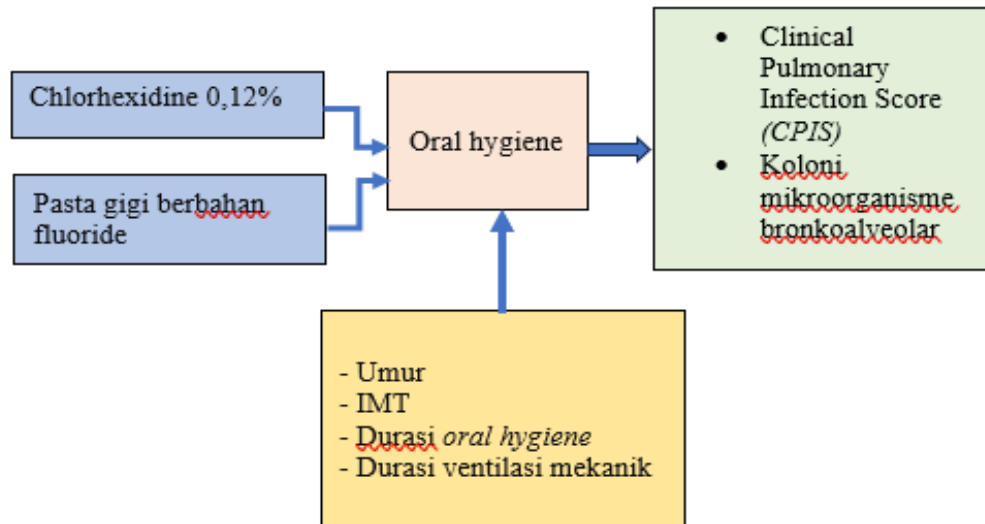
2.10.1 Kultur kuantitatif cairan bronchoalveolar lavage (BAL)

Kultur kuantitatif cairan bronchoalveolar lavage (BAL) digunakan dalam diagnosis pneumonia terkait ventilator (VAP). Karena pengenceran sekresi paru-paru dalam cairan BAL adalah 10 hingga 100 kali lipat, jumlah koloni $\geq 10^4$ CFU/ml menunjukkan beban bakteri 10^5 hingga 10^6 /ml di tempat pengumpulan, yang merupakan indikasi pneumonia bakteri. Sebaliknya, jumlah koloni cairan BAL di bawah ambang batas 10^4 -CFU/ml menunjukkan kontaminasi orofaring. Konsep teoritis ini telah divalidasi dalam banyak studi klinis, dan kultur kuantitatif spesimen cairan BAL karenanya direkomendasikan sebagai metode referensi untuk diagnosis VAP. Cairan bilasan bronkoalveolar diperoleh dari subyek normal umumnya terkontaminasi oleh flora orofaring.(33,34)

BAB III
KERANGKA TEORI



BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:

Variabel bebas

Variabel kendali

Variabel antara

Variabel tergantung