

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Hospital-acquired pneumonia (HAP)*

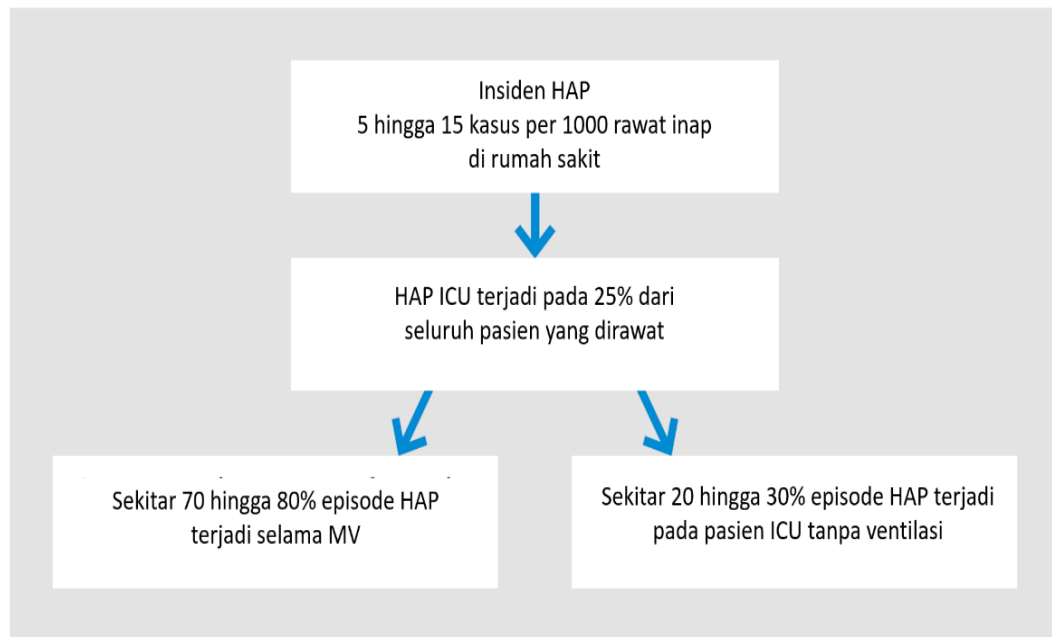
2.1.1 Definisi

Hospital-acquired pneumonia (HAP) adalah pneumonia yang terjadi 48 jam atau lebih setelah masuk rumah sakit dan tampaknya tidak dalam masa inkubasi pada saat masuk rumah sakit. *Hospital-acquired pneumonia* dibagi menjadi dua subkelompok: *ventilator associated pneumonia* (VAP) dan *non-ventilator Hospital-acquired pneumonia* (NV-HAP). *Ventilator associated pneumonia* terjadi 48 jam atau lebih setelah intubasi trakea dan terhubung ke ventilator, merupakan infeksi paling umum di ICU. *Non-ventilator Hospital-acquired pneumonia* terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit selama minimal 48 jam dan tidak terhubung ke ventilator.^{3,4,11,12}

2.1.2. Epidemiologi

Pada tahun 2014, CDC menerbitkan survei prevalensi mengenai *hospital-acquired infection* (HAI) yang melibatkan 11.282 pasien dari 183 rumah sakit di AS. Menurut laporan ini, sekitar 4% pasien rawat inap menderita setidaknya satu HAI. Infeksi yang dominan meliputi Pneumonia (21.8%), infeksi luka bedah (21.8%), infeksi gastrointestinal (17.1%), infeksi saluran kemih (12.9%), dan infeksi aliran darah primer (9.9%), dan termasuk *catheter-associated bloodstream infection*. Insiden HAP berkisar antara 5 hingga 15 kasus per 1000 pasien rawat inap di rumah sakit, dan merupakan masalah yang sering terjadi di bangsal umum (insiden berkisar antara 1.6 hingga 3.67 kasus per 1000 pasien rawat inap). Dalam kasus pasien yang dirawat di ICU, HAP terjadi pada 25% pasien, dengan sekitar 70%-80% episode terjadi selama ventilasi mekanis (MV) (Gambar 1).^{13,14}

Angka kematian pada HAP berkisar 20-50%. Angka kematian ini meningkat pada pneumonia yang disebabkan *P.aeruginosa* atau yang mengalami bakteremia sekunder. Angka kematian pasien pada pneumonia yang dirawat di ICU meningkat 3-10x dibandingkan dengan pasien tanpa pneumonia. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa lama perawatan meningkat 2-3x dibandingkan pasien tanpa pneumonia, hal ini tentu akan meningkatkan biaya perawatan di rumah sakit. Di Amerika Serikat dilaporkan bahwa lama perawatan bertambah rata-rata 7-9 hari.¹⁵



Gambar 1. Distribusi HAP

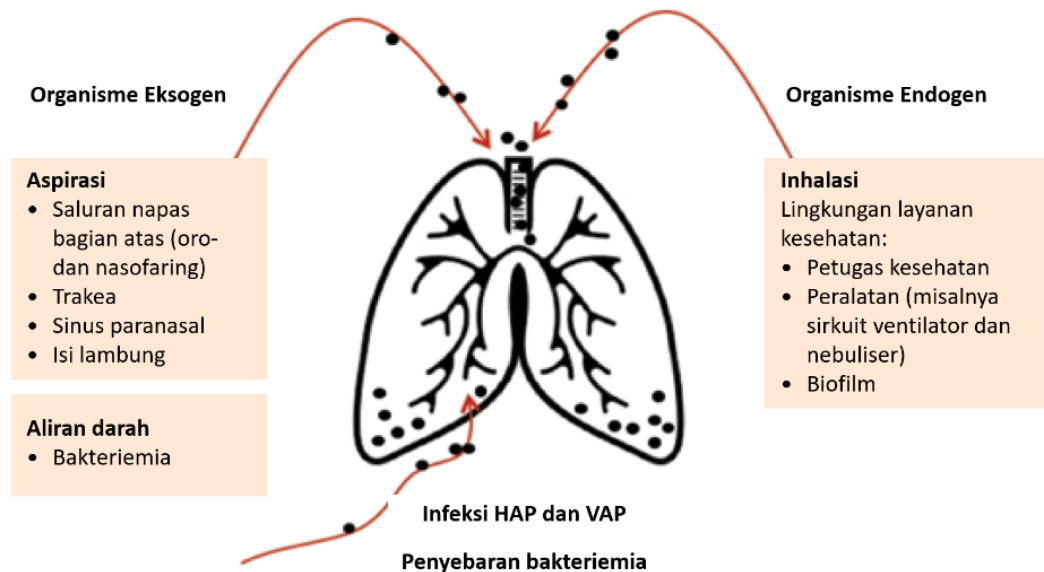
Dikutip dari ⁽¹⁴⁾

2.1.3. Etiologi

HAP dan VAP dapat dipandang memiliki tiga sumber utama mikroorganisme penyebab, yaitu (Gambar 2):¹⁶

- Aliran darah : sumber infeksi HAP atau VAP yang paling jarang terjadi, dan melibatkan penyebaran bakteremia organisme patogen ke saluran pernapasan bagian bawah dari tempat infeksi yang jauh. Sumber infeksi tersebut dapat mencakup semua jenis kateter yang terpasang, serta infeksi luka bedah.
- Inhalasi organisme eksogen : sumber utama patogen ini adalah petugas kesehatan atau peralatan medis yang mereka gunakan dalam menangani pasien. Contohnya termasuk pipa (sirkuit) dan nebuliser pada ventilator mekanis dan peralatan suction saluran napas

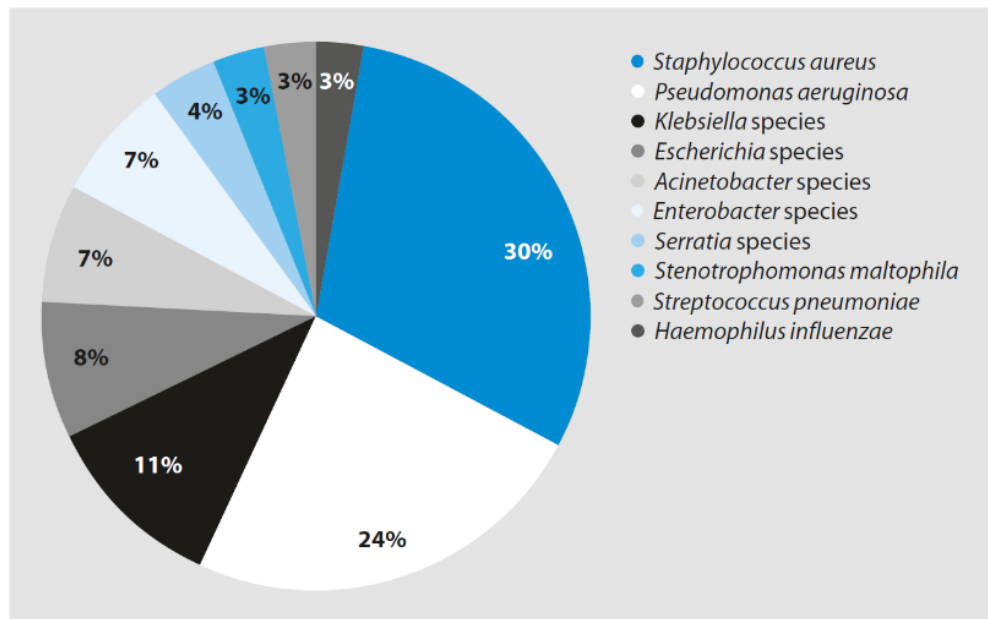
- Aspirasi organisme endogen : sumber organisme penyebab paling umum yang menyebar ke saluran napas bawah dari naso-atau orofaring (yaitu saluran napas atas), trakea, sinus paranasal, atau bahkan dari isi cairan lambung.



Gambar 2. Sumber Infeksi HAP dan VAP

Dikutip dari ⁽¹⁶⁾

Etiologi mikroba HAP di ICU bervariasi menurut populasi pasien, pengaturan ICU rumah sakit, negara, dan jenis gejala (onset dini atau lambat). Sebuah tinjauan terhadap penelitian yang dipublikasikan mengenai penyebab pneumonia pada pasien rawat inap dan hasil Program Pengawasan Antimikroba SENTRY di Amerika Serikat menyimpulkan bahwa enam patogen menyebabkan sekitar 80% kasus HAP (Gambar 3): *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, spesies *Klebsiella*, *Escherichia coli*, spesies *Acinetobacter*, dan spesies *Enterobacter*.¹⁷



Gambar 3. Etiologi Mikroba dari HAP (Studi SENTRY)

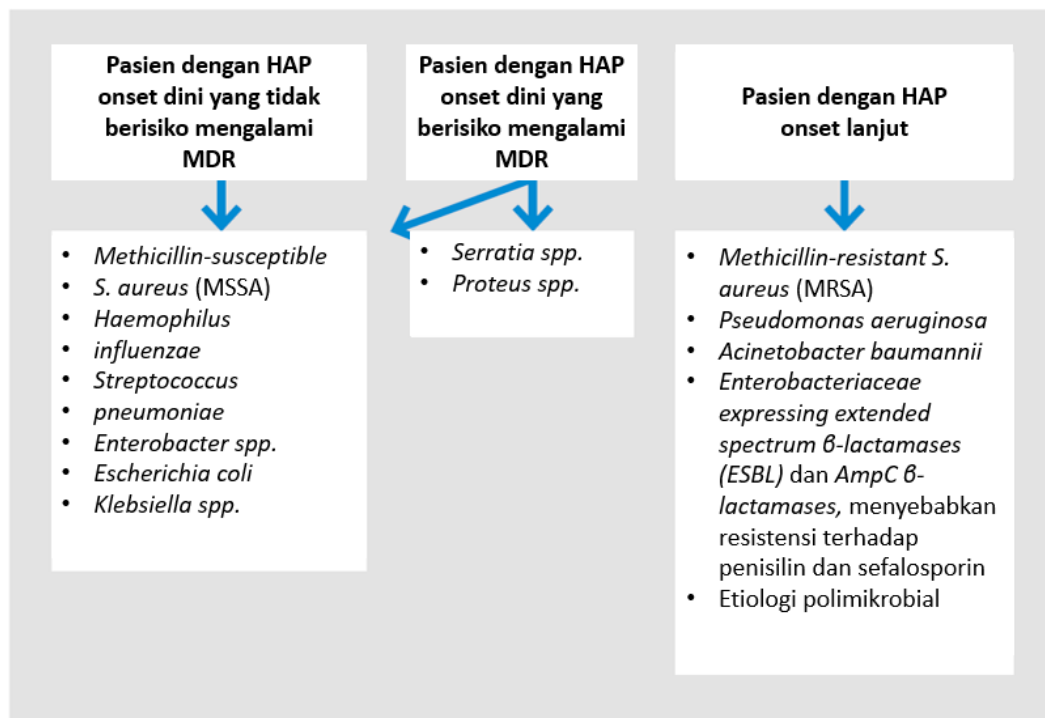
Dikutip dari ⁽¹⁷⁾

Patogen gram-negatif yang paling sering dikaitkan dengan HAP meliputi *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae* dan *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, spesies *Enterobacter*, spesies *Serratia*, spesies *Proteus*, dll). Bakteri gram negatif terlibat dalam 50 hingga 80% kasus HAP di ICU. Patogen Gram-positif yang paling umum diisolasi dari pasien dengan HAP termasuk *S. aureus* (sensitif metisilin dan resisten metisilin), spesies *Streptococcus*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Patogen gram positif menyumbang 20 hingga 30% kasus HAP. Etiologi polimikroba didefinisikan sebagai pneumonia yang disebabkan oleh lebih dari satu mikroorganisme yang berpotensi patogen, dan sekitar 30 hingga 70% kasus VAP adalah polimikroba.¹⁴

Hospital-acquired pneumonia early onset adalah HAP yang terjadi dalam waktu 4 hari setelah masuk. Pada pasien yang sebelumnya tidak pernah terpapar antibiotik sering kali disebabkan oleh patogen yang didapat dari komunitas seperti *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, atau *methicillin-sensitive S. aureus* (MSSA), dan dalam kasus ini, patogen yang resisten terhadap antibiotik jarang terjadi. Pasien yang pernah terpapar antibiotik sebelumnya rentan terhadap mikroorganisme di atas ditambah beberapa *Enterobacteriaceae* (spesies *Serratia* dan spesies *Proteus*).^{14,18}

Hospital-acquired pneumonia late onset adalah HAP yang terjadi setelah hari ke 5 admisi. Pasien ini memiliki bentuk infeksi yang paling parah dan

mempunyai peningkatan risiko infeksi oleh mikroorganisme MDR seperti *P. aeruginosa*, *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA), *A. baumannii*, dan *Enterobacteriaceae expressing extended spectrum β -lactamases* (ESBL) dan β -laktamase AmpC, yang memberikan resistensi terhadap penisilin dan sefalosporin. Etiologi polimikroba juga dapat ditemukan pada pasien dengan HAP onset lambat. Terapi antibiotik sebelumnya atau rawat inap sebelumnya dalam waktu 90 hari setelah infeksi merupakan predisposisi terjadinya kolonisasi dan infeksi patogen MDR (Gambar 4).^{14,18}



Gambar 4. Etiologi Mikroba dari HAP Onset Dini dan Lanjut

Dikutip dari (¹⁴)

Patogen seperti *P. aeruginosa*, *S. aureus* (MRSA), *A. baumannii*, dan basil Gram-negatif enterik penghasil ESBL terus meningkat baik dari frekuensi dan profil resistensinya di ICU di seluruh dunia. Prevalensi *P. aeruginosa* disebabkan oleh kemampuannya untuk memperoleh resistensi antibiotik, terutama pada kasus kolonisasi sebelumnya, infeksi MDR *P. aeruginosa* sebelumnya, dan terapi antibiotik sebelumnya selama dirawat di ICU. *Ventilator associated pneumonia* yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi. *Hospital-acquired pneumonia* yang disebabkan oleh *A. baumannii* mewakili sekitar 20% dari seluruh episode HAP di ICU di Eropa. Keberhasilan *A. baumannii*

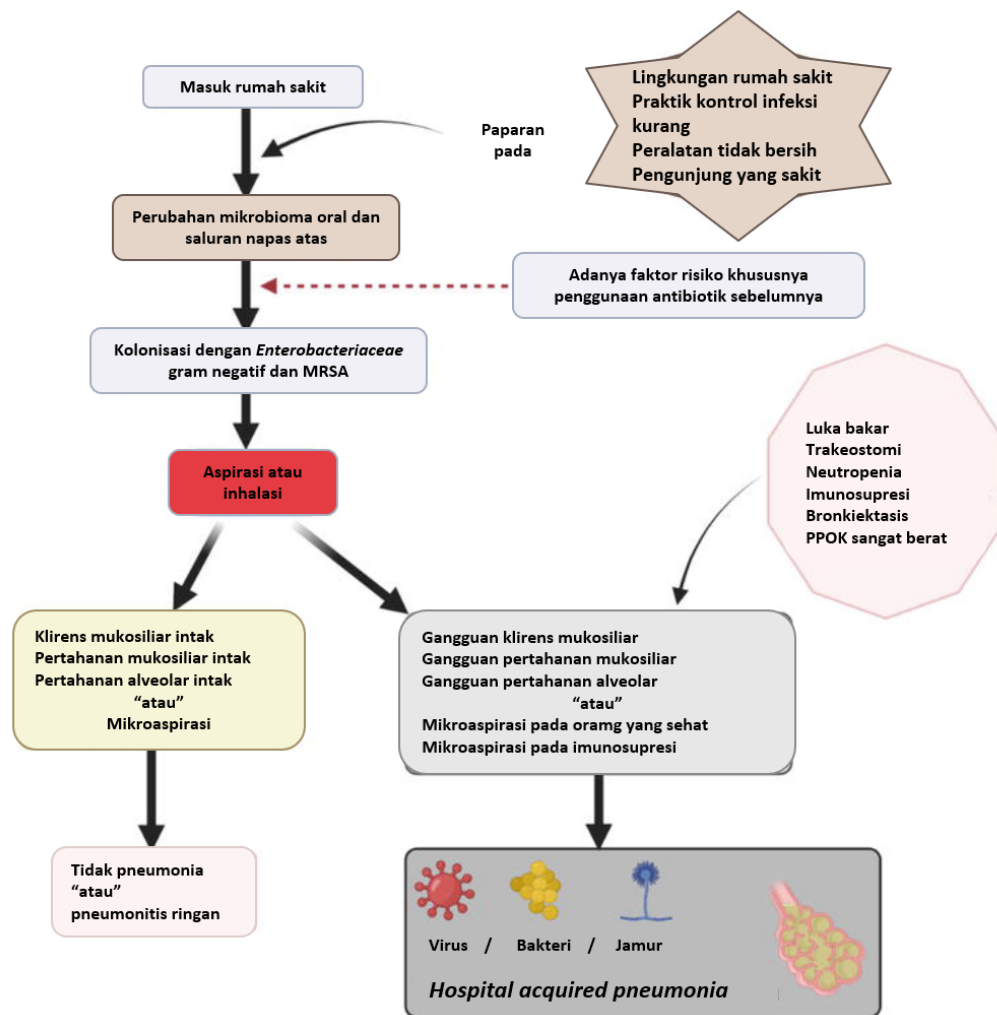
disebabkan oleh ketahanan lingkungan yang tinggi, virulensi yang terbatas, dan fasilitas yang luar biasa untuk pengembangan resistensi antimikroba.¹⁴

Selain bakteri, infeksi virus dan jamur juga dapat menyebabkan terjadinya HAP. Virus dan jamur umum terjadi pada pasien dengan sistem kekebalan lemah dan pasien dengan penyakit parah. Virus seperti sitomegalovirus (CMV) dan virus herpes simpleks (HSV) dapat menjadi agen penting dalam terjadinya VAP lanjut pada pasien yang mengalami reaktivasi virus. Baru-baru ini, reaktivasi CMV terbukti berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sakit kritis. Jamur seperti *Candida spp* dan *Aspergillus spp* juga dikaitkan dengan HAP.^{19,20}

2.1.4 Patofisiologi

Saluran napas bagian atas dan orofaring biasanya dipenuhi mikroorganisme non patogen, termasuk *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* dan bakteri anaerob. Mikrobioma saluran napas bagian bawah tidak sepenuhnya bebas dari bakteri, seperti yang diperkirakan sebelumnya. Mikrobioma saluran napas bagian bawah berubah selama penyakit paru kronis atau imunosupresi berkepanjangan. Dalam beberapa hari setelah masuk rumah sakit, saluran napas bagian atas dan flora orofaring berubah akibat paparan ekologi rumah sakit dan terkolonisasi dengan MRSA dan GNB.²¹

Kebanyakan HAP terjadi setelah aspirasi flora orofaring kecuali beberapa mikroorganisme bakteri, mikroorganisme virus dan jamur, yang terjadi melalui droplet atau inhalasi. Setelah inhalasi atau aspirasi, pembersihan mukosiliar, pertahanan mukosiliar dan alveolar yang utuh akan mencoba membersihkannya. Cara ini seringkali berhasil, namun pada kasus dengan aspirasi yang besar pada pasien sehat atau mikro aspirasi pada individu dengan imunosupresi, mekanisme perindungannya kewalahan dan mengakibatkan HAP dengan inflamasi yang signifikan dan tanda-tanda sistemik. Keseluruhan proses ini telah diuraikan pada Gambar 5.²¹



Gambar 5. Patogenesis HAP

Dikutip dari ⁽²¹⁾

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis HAP dan VAP tidak spesifik dan tidak ada tanda atau gejala patognomonik yang unik pada kondisi ini. Kumpulan gejala demam, sesak napas, nyeri dada, batuk, produksi sputum, hipoksia, dan leukositosis yang merupakan manifestasi klinis HAP dan VAP dapat ditiru oleh kondisi klinis lain seperti emboli paru, gagal jantung kongestif, dan ARDS. Manifestasi klinis HAP dirangkum pada tabel 1. Pemeriksaan x-ray toraks untuk memastikan adanya infiltrasi paru mungkin tidak memberikan konfirmasi pasti untuk HAP dan VAP. Tanda-tanda konsolidasi paru pada x-ray toraks dapat diduplikasi pada gagal

jantung kongestif, emboli paru, perdarahan paru, dan ARDS. Selain itu, tidak ada pola radiografi paru spesifik yang unik untuk mikroorganisme tertentu.^{21,22}

Tabel 1. Manifestasi Klinis HAP

Gejala Klinis	Tanda Klinis
Demam	Takikardi
Dispnea	Hipotensi
Batuk	Takipnea
Takipnea	Hipoksia
Nyeri dada	Rhonki
Sputum purulent	Wheezing
Hipotermia	Penggunaan otot bantu napas
Kelemahan umum	Suara napas menurun
<i>Confusion</i>	Gangguan kesadaran

Dikutip dari (²¹)

Demikian pula, pemeriksaan laboratorium tidak dapat memprediksi gejala spesifik yang terkait dengan HAP dan VAP. Banyak kondisi klinis yang menyebabkan leukositosis dan hipoksia. Walaupun adanya mikroorganisme dengan pus pada sekret saluran pernapasan dan gejala-gejala yang disebutkan di atas seharusnya menandakan adanya HAP atau VAP, namun hal ini tidak terjadi. Kehadiran mikroorganisme dalam sampel pernapasan tanpa infiltrasi paru pada x-ray toraks memiliki spesifisitas yang rendah untuk diagnosis VAP. Ini mungkin hanya mewakili kolonisasi atau trakeobronkitis dan bukan infeksi paru. Di sisi lain, gejala nyata seperti tercantum di atas dan adanya mikroorganisme dalam sekret pernafasan dengan infiltrasi paru tentu tidak selalu spesifik untuk HAP atau VAP.²²

Manifestasi klinis HAP dan VAP berkisar dari penyakit tanpa gejala hingga sindrom sepsis dengan disfungsi banyak organ. Manifestasi penyakit tanpa gejala bersifat lamban, dan HAP serta VAP hanya terlihat jelas setelah melihat x-ray toraks. Namun, penyakit tanpa gejala merupakan gambaran klinis HAP dan VAP yang jarang terjadi. Sebaliknya, manifestasi hipotensi, gangguan elektrolit, asidosis laktat, dan disfungsi ginjal dan hati yang merupakan tanda dan gejala utama sindrom sepsis juga dapat disebabkan oleh HAP dan VAP. Organisme Gram-positif dan Gram-negatif dapat memicu sindrom sepsis, sehingga menimbulkan manifestasi klinis.²²

Shah dan Stille melaporkan uji coba acak mereka yang membandingkan sefotaksim dan seftriakson untuk pengobatan HAP, sebenarnya menggambarkan frekuensi gejala pada awal penelitian. Demam (82%), nyeri (46%), batuk dengan atau tanpa dahak (85%), dispnea (72%), konsolidasi paru (64%), rales (85%), dan *pleural friction rub* (5%). Peneliti lain juga menggambarkan syok septik pada kurang dari 10% pasien mereka yang menderita HAP dan VAP. Yang terakhir, gambaran klinis pasien dengan HAP dan VAP bervariasi dari penyakit yang timbul secara tiba-tiba hingga penyakit yang timbul secara perlahan dan tidak berbahaya. Onset yang tiba-tiba mungkin merupakan pertanda sindrom sepsis, dengan perkembangan infiltrat paru yang cepat dan disfungsi banyak organ. Di sisi lain, timbulnya penyakit yang lebih berbahaya tanpa hipotensi, disfungsi multi organ, sindrom sepsis, atau perkembangan infiltrat yang cepat dan kebutuhan akan ventilasi juga dapat terjadi. Dengan demikian, presentasi dan manifestasi klinis HAP dan VAP mungkin tidak spesifik dan dapat ditiru oleh entitas klinis lainnya. Gejalanya bisa bertahap atau tiba-tiba, menandakan berkembangnya sindrom sepsis.²²

2.1.6 Diagnosis

a. Kriteria Diagnosis Klinis

Hospital-acquired pneumonia dan *ventilator associated pneumonia* bervariasi dalam manifestasi klinis dan tingkat keparahan penyakit, yang dapat berkembang dengan cepat dari pneumonia tipikal tanpa komplikasi hingga pneumonia berat dengan komplikasi sepsis, atau bahkan syok septik. Saat ini, tidak ada satu pun “standar emas” yang tersedia untuk diagnosis klinis *Hospital-acquired pneumonia* dan *ventilator associated pneumonia*. Diagnosis klinis pneumonia lebih akurat bila lebih dari kondisi klinis relevan berikut ini terpenuhi. Diagnosis klinis dapat ditegakkan ketika infiltrat, konsolidasi, atau opasitas *ground glass* yang baru atau progresif terlihat pada x-ray toraks atau CT scan, ditambah 2 atau lebih dari 3 kriteria berikut: (I) demam $>38^{\circ}\text{C}$; (II) sekret saluran napas purulen; (III) jumlah sel darah putih perifer $>10 \times 10^9/\text{L}$ atau $<4 \times 10^9/\text{L}$.²³

Radiologi sangat penting untuk mendiagnosis *Hospital-acquired pneumonia*. X-ray toraks harus diambil secara rutin, dan CT scan toraks harus dipertimbangkan jika memungkinkan. Untuk pasien yang sakit kritis atau pasien lain yang tidak dapat menerima CT scan toraks, USG paru di tempat perawatan dapat dipertimbangkan jika memungkinkan. Ultrasonografi paru, yang dilakukan

oleh dokter berpengalaman, berguna untuk memantau perubahan aerasi paru dan membedakan pneumonia dari emboli paru, atelektasis, atau penyakit paru lainnya. Dalam proses pengambilan keputusan klinis, satu atau lebih teknik pencitraan dapat dilakukan bila ada indikasi klinis untuk meningkatkan kecepatan diagnosis dini.²³

Pugin dkk (1991) menggabungkan suhu tubuh, jumlah leukosit, volume dan tampilan sekresi trakeobronkial, oksigenasi, temuan x-ray toraks, dan kultur aspirasi trakea ke dalam *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) untuk VAP (Tabel 2). Skor total yang lebih besar dari 6 dari maksimum 12 berkorelasi dengan jumlah bakteri tinggi yang diisolasi dari saluran pernafasan bagian bawah dan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 93% dan 100%, ditunjukkan untuk pendekatan ini. Baru-baru ini, Fartoukh et al menemukan bahwa prediksi klinis saja tidak akurat tetapi skor CPIS yang dimodifikasi, dengan menggabungkan pewarnaan Gram pada sekresi saluran pernapasan, meningkatkan akurasi diagnostik. Penggunaan CPIS dan parameter diagnostik klinis lainnya dapat memberikan gambaran yang lebih akurat tentang pasien dengan VAP atau HAP, dan dapat digunakan bersama-sama.^{16,22}

Tabel 2. *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS)

Fitur Diagnostik	Poin CPIS		
	0	1	2
Sekret trakea	Jarang	Banyak	Banyak dan purulen
Infiltrat x-ray toraks	Tidak ada	Difus	Terlokalisasi
Suhu (°C)			
Leukosit (x10 ⁹ /L)	≥ 36.5 dan ≤ 38.4 ≥ 4.0 dan ≤ 11.0	≥ 38.5 dan ≤ 38.9 <4.0 atau >11.0	≥ 39 dan ≤ 36 <4.0 atau >11.0 dan bentuk pita ≥ 0.5
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>240 atau ARDS		≤ 240 dan tidak ARDS
Mikrobiologi	Negatif	Positif	Pewarnaan gram positif

Dikutip dari (²²)

b. Diagnosis Mikrobiologis

Infiltrat yang ditemukan pada HAP atau VAP serta dicurigai sebagai penyebab penurunan fungsi pernafasan, beberapa tes non-invasif direkomendasikan untuk mengisolasi patogen dan segera menyesuaikan antibiotik empiris dengan organisme penyebabnya. Kultur darah direkomendasikan untuk semua pasien yang didiagnosis dengan HAP atau VAP. Lima belas persen pasien dengan VAP bersifat bakteremia, dan hingga 25% kultur darah dari kelompok ini menunjukkan patogen yang mencerminkan sumber infeksi sekunder non-paru. Oleh karena itu, Kultur darah berguna untuk mengidentifikasi patogen yang bertanggung jawab atas HAP atau VAP, terutama jika kultur pernapasan tidak terlihat, dan juga untuk menginformasikan kepada dokter mengenai adanya infeksi tambahan yang tidak berhubungan dengan saluran pernapasan. Misalnya, spesies *Candida* dan *Enterococcus* tidak diketahui menyebabkan pneumonia, sehingga mendeteksi patogen ini dalam aliran darah dapat mengarahkan dokter ke lokasi infeksi yang tidak diduga sebelumnya, misalnya infeksi aliran darah terkait kateter.¹

Kultur sputum harus dilakukan pada pasien dengan HAP dan pada pasien VAP yang tidak diintubasi yang mampu menghasilkan sampel yang cukup, ditandai dengan sedikit atau tidak ada sel epitel skuamosa pada pewarnaan Gram. Bagi pasien yang tidak dapat menghasilkan sampel sputum yang memadai, sampel sputum semikuantitatif yang diperoleh dengan metode non-invasif (misalnya aspirasi endotrakeal) lebih disukai daripada sampel kuantitatif yang diperoleh dengan metode non-invasif atau invasif seperti bronkoskopi dan *mini-bronchoalveolar lavage* dalam upaya untuk mengurangi biaya dan kerugian pasien yang terkait dengan pengujian kuantitatif dan invasif.¹²

Pengujian kuantitatif mungkin tidak terlalu berguna jika antibiotik telah dimulai sebelum pengumpulan sampel dan dapat secara keliru memicu penghentian terapi yang tepat. Selain itu, tidak ada perbaikan dalam angka kematian, lama perawatan di ICU, atau durasi ventilasi mekanis yang diamati pada pasien yang menjalani pengambilan sampel invasif. Namun, pengambilan sampel invasif mungkin diperlukan untuk pasien dengan sistem kekebalan tubuh lemah atau pasien yang terus mengalami penurunan klinis meskipun sudah diberikan antibiotik yang tepat dan dengan evaluasi non-invasif negatif, mengingat hasil diagnostiknya lebih baik.¹²

Jika pengambilan sampel invasif dilakukan, selularitasnya tinggi (> 400.000 sel/mL) dan adanya lebih dari 50% neutrofil dalam cairan lavage bronkoalveolar

dapat menyebabkan VAP. Pedoman IDSA/ATS menyarankan penghentian antibiotik jika hasil akhir kultur *bronchoalveolar lavage* menunjukkan kurang dari 10^4 colony forming unit/mL, meskipun demikian Perlu dicatat bahwa hasil kultur bronkoskopi menurun drastis setelah 72 jam paparan antibiotik. Kultur bronkoskopi negatif yang diperoleh dari pasien yang menjalani terapi antibiotik empiris mungkin menyingkirkan organisme yang resistan terhadap berbagai obat namun tidak sepenuhnya menyingkirkan kemungkinan pneumonia.^{11,12}

Polymerase chain reaction (PCR) semakin banyak digunakan untuk mendiagnosis patogen yang bertanggung jawab atas HAP dan VAP dan untuk memandu tindakan pengelolaan antibiotik. Swab nasal *Staphylococcus aureus*, sebuah tes berbasis PCR, menunjukkan nilai prediksi negatif yang tinggi terhadap kolonisasi MRSA pada populasi pasien dengan prevalensi MRSA sebesar 10%. Sensitivitas tes ini lebih tinggi bila digunakan untuk HAP (sensitivitas 85%, spesifitas 92%) dibandingkan untuk VAP (sensitivitas 40%, spesifitas 94%). Mengingat bahwa pola kolonisasi hidung pasien dapat memprediksi spesies *Staphylococcus* mana yang bertanggung jawab atas pneumonia yang sedang berlangsung, swab nasal telah banyak digunakan sebagai alat penatalaksanaan antibiotik, sehingga mendorong penghentian agen anti-MRSA secara aman jika hasilnya negatif, terutama dalam konteks HAP. Swab nasofaring berbasis PCR, harus digunakan terutama selama musim influenza untuk mengidentifikasi virus penyebab HAP dan VAP yang mungkin tidak memerlukan terapi antibiotik.^{11,24}

Prokalsitonin dapat membantu membedakan patogen virus dan bakteri pada pasien dengan HAP atau VAP dan berpotensi mengidentifikasi kasus koinfeksi. Meskipun infeksi pneumonia apa pun dapat meningkatkan biomarker serum ini, bakteri tertentu cenderung menyebabkan kadar prokalsitonin lebih tinggi dibandingkan bakteri atau virus atipikal. Sitokin, yang terkait dengan infeksi bakteri, meningkatkan pelepasan prokalsitonin, sedangkan interferon, yang terkait dengan infeksi virus, menghambat pelepasan prokalsitonin.¹²

Pengujian prokalsitonin dikatakan tidak sempurna ketika prokalsitonin tidak meningkat hingga 23% dari infeksi bakteri pada umumnya. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 15 uji coba terkontrol secara acak pada pasien ICU mengevaluasi panduan prokalsitonin dalam memulai antibiotik dibandingkan dengan penilaian klinis saja dan mencatat tidak ada perbedaan dalam angka kematian jangka pendek. Penghentian antibiotik yang berdasarkan hasil

prokalsitonin dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih rendah dibandingkan penghentian antibiotik berdasarkan penilaian klinis saja.²⁵

Sesuai dengan hasil ini, pedoman IDSA/ATS menyatakan bahwa prokalsitonin tidak boleh menggantikan penilaian klinis untuk memutuskan inisiasi antibiotik untuk pasien dengan diagnosis HAP atau VAP, namun dapat dipantau selama terapi untuk mencatat tren, dan dapat digunakan bersamaan dengan penilaian klinis untuk mengurangi dan akhirnya menghentikan antibiotik.¹²

Pemahaman tentang penggunaan prokalsitonin dalam manajemen HAP dan VAP masih dalam tahap awal. Tidak ada konsensus mengenai hal ini, namun Modi dkk menawarkan hal berikut:¹²

- Peningkatan prokalsitonin pada pasien dengan infeksi virus yang terbukti dengan PCR seperti influenza dapat menandakan superinfeksi bakteri dan memerlukan kelanjutan terapi antibiotik.
- Kadar prokalsitonin positif atau negatif yang rendah pada pasien dengan infeksi virus yang terbukti dengan PCR dapat memberikan keyakinan pada diagnosis virus HAP atau VAP dan penghentian antibiotik yang aman secara cepat.
- Prokalsitonin negatif pada pasien dengan riwayat klinis yang menunjukkan adanya penyebab alternatif penurunan pernapasan atau perbaikan nyata akibat diuresis juga dapat mendukung penghentian antibiotik.

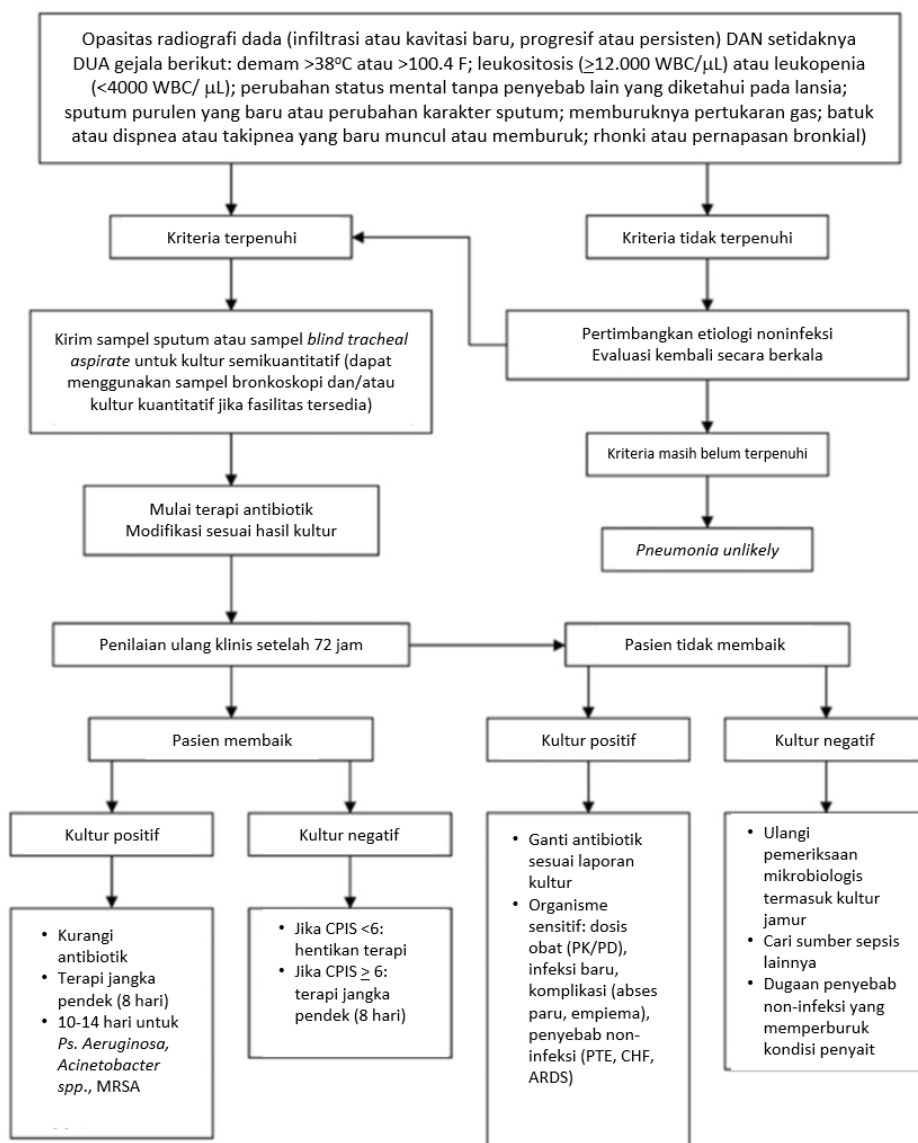
c. Algoritma Diagnosis

Selain masalah sensitivitas dan spesifisitas CPIS, variabilitas antar-pengamat dalam mencatat parameter klinis tetap menjadi perhatian utama, karena dokter yang berbeda mungkin tidak sepenuhnya setuju dengan gambaran klinis pada pasien tertentu. Menambahkan hasil mikrobiologis memperbaiki situasi ini dengan memberikan bukti obyektif adanya infeksi. Pendekatan klinis yang dominan melibatkan terapi antibiotik empiris pada pasien yang didiagnosis pneumonia secara klinis dapat mengakibatkan pengobatan yang berlebihan. Sebaliknya, pendekatan bakteriologis merekomendasikan pemberian antibiotik hanya kepada mereka yang menderita pneumonia secara mikrobiologis. Namun, kultur kuantitatif tidak tersedia secara rutin, dan strategi ini dapat mengakibatkan penolakan pengobatan terhadap pasien yang memiliki kultur negatif palsu. Pendekatan gabungan secara logis menarik, dengan tujuan utama menggunakan

terapi yang tepat pada waktu yang tepat, tanpa menggunakan antibiotik secara berlebihan (Gambar 6).²⁶

Dalam pendekatan gabungan, pasien yang diduga kuat menderita HAP/VAP menjalani pengambilan sampel saluran napas bagian bawah. Antibiotik empiris dapat dimulai setelah spesimen diserahkan untuk dikultur. Untuk pasien yang diduga menderita pneumonia tetapi tidak memenuhi kriteria klinis penting, pemantauan rutin dianjurkan. Beberapa dari pasien ini mungkin sebenarnya menderita *ventilator-associated tracheobronchitis* (VAT), yang ditandai dengan adanya demam, peningkatan volume dan purulensi sekret saluran pernapasan, kultur sampel saluran pernapasan yang positif, dan tidak adanya infiltrasi paru baru atau yang sedang berkembang pada x-ray toraks pasien yang menggunakan ventilasi mekanis selama >48 jam.²⁶

VAT berbeda dengan VAP, dan tidak semua ahli menganjurkan penggunaan antibiotik dalam situasi ini. Jika kondisi pasien kemudian memburuk dan memenuhi kriteria diagnostik pneumonia, maka pasien dapat ditangani seperti di atas. Dalam situasi apa pun, keputusan untuk melanjutkan / memodifikasi / menghentikan antibiotik dapat diambil setelah hasil kultur tersedia, dengan mempertimbangkan gambaran klinis secara keseluruhan dan respons terhadap pengobatan. Beberapa pedoman menganjurkan penggunaan kombinasi strategi klinis dan bakteriologis untuk hasil yang lebih baik dalam diagnosis dan tatalaksana HAP/VAP.²⁶



Gambar 6. Algoritma Pendekatan Diagnosis dan Tatalaksana HAP

Dikutip dari ⁽²⁶⁾

2.1.7 Tatalaksana

a. Pengobatan Awal HAP dan VAP

Pemilihan antibiotik secara klinis pada terduga HAP/VAP adalah hal yang cukup sulit. Klinisi sebaiknya mempertimbangkan keuntungan pemberian antibiotik empiris untuk menurunkan mortalitas. Namun demikian perlu diperhatikan bahwa pemakaian antibiotik spektrum luas dan lama dapat menimbulkan reaksi obat/kejadian yang tidak diinginkan, infeksi *C. difficile* dan meningkatkan resistensi antimikroba.²⁷

Beberapa rekomendasi dibawah ini yaitu:²⁷

- Semua rumah sakit membuat dan mendiseminasikan antibiogram, idealnya jika memungkinkan ada antibiogram yang spesifik pada populasi perawatan intensif. Antibiogram dibuat secara periodik berdasarkan pola mikroba setempat dalam periode waktu tertentu.
- Pengobatan empirik berdasarkan distribusi patogen lokal penyebab HAP atau VAP, sedapat mungkin menggunakan antibiotik spektrum sempit dengan mempertimbangkan faktor risiko dan klinis pasien agar dapat mencapai target dengan tepat dan mengurangi pemakaian antibiotik yang berlebihan.
- Terapi awal antibiotik secara empiris pada kasus yang berat membutuhkan dosis dan cara pemberian intravena untuk menjamin efektivitas yang maksimal
- Pertimbangkan de-eskalasi setelah diperoleh hasil biakan dan uji kepekaan dari spesimen yang berasal dari saluran napas bawah dan bila terdapat perbaikan respons klinis. De-eskalasi bisa berarti penggantian antibiotik karena terbukti tidak ada infeksi atau infeksi bukan disebabkan oleh bakteri.
- Jangan mengganti antibiotik sebelum 72 jam, kecuali jika keadaan klinis memburuk.
- Data mikroba dan kepekaan antibiotik dapat digunakan untuk mengubah pilihan empirik apabila respons klinis awal tidak memuaskan
- Pemakaian antibiotik berdasarkan data farmakokinetik dan farmakodinamik.

Rekomendasi pengobatan antibiotik empirik untuk terduga VAP:²⁷

- Pada pasien terduga VAP, direkomendasikan antibiotik yang mencakup *S. aureus*, *P. aeruginosa* dan batang Gram negatif lainnya
 - Bila terdapat faktor risiko infeksi MRSA atau pasien dirawat di unit dengan prevalensi MRSA >10% maka disarankan pemberian antibiotik yang mencakup anti-MRSA sebagai pengobatan empirik
 - Bila tidak terdapat faktor risiko infeksi MRSA dan prevalensi MRSA <10% maka disarankan pemberian antibiotik yang mencakup anti-MSSA sebagai pengobatan empirik.

- Bila ada indikasi pemberian antibiotik dengan cakupan MRSA maka direkomendasikan vankomisin atau linezolid. Jika hasil biakan tidak membuktikan MRSA sebagai patogen maka anti-MRSA harus dihentikan.
- Bila ada indikasi pemberian antibiotik dengan cakupan MSSA (bukan MRSA) maka direkomendasikan regimen seperti piperasilin-tazobaktam, sefepime, levofloksasin, atau neropenem. Oxasillin, nafsillin atau sefazolin digunakan untuk kasus MSSA yang sudah terbukti, tidak diberikan untuk terapi empirik.
- Disarankan untuk menggunakan 2 antibiotik antipseudomonal dari kelas yang berbeda untuk pengobatan empirik untuk pasien terduga VAP dengan keadaan sebagai berikut:
 - Terdapat faktor risiko resistensi obat
 - Pasien yang dirawat di tempat dengan resistensi bakteri Gram negatif terhadap antibiotik (yang sebelumnya dipertimbangkan untuk monoterapi) adalah >10%
- Disarankan pemberian satu jenis antibiotik terhadap *P.aeruginosa* sebagai pengobatan empirik pada pasien terduga VAP tanpa faktor risiko resistensi antibiotik yang diobati di unit atau ICU dimana <10% ditemukan Gram negatif resisten terhadap antibiotik
- Pasien VAP disarankan untuk menghindari aminoglikosida jika antibiotik alternatif sudah adekuat terhadap Gram negatif dengan pertimbangan penetrasi aminoglikosida ke jaringan paru buruk, toksisitas tinggi (nefrotoksik dan ototoksik), dan hasil meta analisis didapatkan luaran lebih buruk.

Tabel 3. Pilihan antibiotik pengobatan VAP di unit dimana pengobatan empirik meliputi MRSA dan antipseudomonas/bakteri Gram negatif ganda diperlukan (modifikasi PDPI berdasarkan ATS/DSA 2016)

A. Antibiotik untuk Gram positif dengan aktivitas MRSA
• Glikopeptida ○ Vankomisin 15 mg/kg 1V per 8-12 jam (pertimbangkan <i>loading dose</i> 25-30 mg/Kg untuk kasus berat) ATAU • Oxazolidinone ○ Linezolid 600 mg IV per 12 jam

B. Antibiotik untuk Gram negatif dengan aktivitas antipseudomonas golongan β -laktam
• Penisilin antipseudomonas ○ Piperasilin-tazobaktam 4.5 mg IV per 6 jam, ATAU • Sefalosporin ○ Sefepim 2 g IV per 8 jam • Karbapenem ○ Imipenem 500 mg IV per 6 jam ○ Meropenem 1 g IV per 8 jam, ATAU • Monobaktam ○ Aztreonam 2 g IV per 8 jam
C. Antibiotik untuk Gram negatif dengan aktivitas antipseudomonas non β -laktam
• Fluorokuinolon ○ Siprofloksasin 400 mg, IV per 8 jam ○ Levofloksasin 750 mg IV per 24 jam, ATAU • Aminoglikosida ○ Amikasin 15-20 mg/kg IV per 24 jam ○ Gentamisin 5-7 mg/kg IV per 24 jam ○ Tobramisin 5-7 mg/kg IV per 24 jam

Dikutip dari ⁽²⁷⁾

Rekomendasi pengobatan antibiotik empirik untuk HAP:¹³

- Direkomendasikan semua rumah sakit membuat dan mendiseminasikan antibiogram yang ideal jika memungkinkan berdasarkan distribusi patogen penyebab HAP lokal beserta antibiogramnya.
- Pemilihan antibiotik empiris pasien HAP dengan aktivitas terhadap *S. aureus*.
 - Pasien HAP yang memiliki faktor risiko infeksi MRSA (riwayat penggunaan antibiotik IV dalam 90 hari terakhir) ATAU prevalensi MRSA di tempat rawat inap >20% ATAU memiliki risiko tinggi kematian (memerlukan alat bantu mekanis akibat HAP dan syok sepsis) disarankan pemberian antibiotik yang mencakup MRSA.

- Vankomisin atau linezolid direkomendasikan untuk pasien HAP yang memerlukan anti-MRSA dan dihentikan bila hasil biakan tidak terbukti MRSA.
- Pasien HAP yang tidak memiliki faktor risiko infeksi MRSA disarankan pemberian antibiotik yang mencakup MSSA seperti piperasilin-tazobaktam, sefepime, levofloksasin, imipenem atau meropenem. Bila terbukti MSSA dapat diberikan oxasillin, nafsillin atau sefazolin tetapi sebaiknya tak digunakan sebagai pengobatan empirik.
- Pemilihan antibiotik empiris pasien HAP dengan aktivitas terhadap *P. aeruginosa* dan bakteri Gram negatif lainnya termasuk *Klebsiella pneumoniae* dan *Acinetobacter baumannii*.
 - Pasien HAP yang memiliki faktor risiko infeksi *Pseudomonas* atau infeksi gram negatif lainnya (riwayat penggunaan antibiotik IV dalam 90 hari terakhir) ATAU memiliki risiko tinggi kematian (memerlukan alat bantu mekanis akibat HAP dan syok sepsis) disarankan pemberian 2 jenis antibiotik antipseudomonas dari 2 golongan yang berbeda.
 - Pasien HAP disarankan ntuk menghindari aminoglikosida jika antibiotik alternatif sudah adekuat terhadap Gram negatif dengan pertimbangan penetrasi aminoglikosida ke jaringan paru buruk, toksisitas tinggi (nefrotoksik dan ototoksik), dan hasil metaanalisis didapatkan luaran lebih buruk.

Tabel 4. Pengobatan antibiotik empirik yang direkomendasikan untuk HAP
(modifikasi PDP berdasarkan ATS/IDSA 2016).

Tanpa risiko tinggi mortalitas dan tidak memiliki faktor risiko MRSA
Salah satu dibawah ini: • Sefepim 2 g IV per 8 jam • Levofloksasin 750 mg IV per 24 jam • Imipenem 500 mg IV per 6 jam • Meropenem 1 g IV per 8 jam • Piperasilin-tazobaktam 4.5 g IV per 6 jam
Tanpa risiko tinggi mortalitas tetapi miliki faktor risiko MRSA
Salah satu dibawah ini:

- Sefepim 2 g IV per 8 jam
- Levofloksasin 750 mg IV per 24 jam
- Siprofloksasin 400 mg IV per 8 jam
- Imipenem 500 mg IV per 6 jam
- Meropenem 1 g IV per 8 jam
- Aztreonam 2 g IV per 8 jam
- Piperasilin-tazobaktam 4.5 g IV per 6 jam

DITAMBAH

- Vankomisin 15 mg/kg IV per 8-12 jam dengan target 15-20 mg/ml dengan kadar *loading dose* 25-30 mg/kg x 1 untuk penyakit berat ATAU
- Linezolid 600 mg IV per 12 jam

Risiko mortalitas atau riwayat penggunaan antibiotik IV dalam 90 hari terakhir

Pilih dua dari dibawah ini (hindari β -laktam)

- Piperasilin-tazobaktam 4.5 g IV per 6 jam, ATAU
- Sefepim 2 g IV per 8 jam, ATAU
- Levofloksasin 750 mg IV per 24 jam
- Siprofloksasin 400 mg IV per 8 jam, ATAU
- Imipenem 500 mg IV per 6 jam
- Meropenem 1 g IV per 8 jam, ATAU
- Amikasin 15-20 mg/kg IV per 24 jam
- Gentamisin 5-7 mg/kg IV per 24 jam
- Tobramisin 5-7 mg, ATAU
- Aztreonam

DITAMBAH

- Vankomisin 15 mg/kg IV per 8-12 jam dengan target 15-20 mg/ml dengan kadar *loading dose* 25-30 mg/kg x 1 untuk penyakit berat, ATAU
- Linezolid 600 mg IV per 12 jam

Bila tidak menggunakan antibiotik dengan cakupan MRSA maka gunakan antibiotik yang mencakup MSSA, pilihannya:

- Piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem, meropenem. Oxasilin, nafsilin dan sefzolin digunakan bila terbukti MSSA tetapi umumnya tidak digunakan sebagai regimen empiris HAP

Dikutip dari ⁽²⁷⁾

b. Terapi Definitif Sesuai Patogen

Terapi definitif adalah pemberian antibiotik berdasarkan hasil mikrobiologi dan hasil kepekan bakteri terhadap antibiotik. Pemilihan antibiotik pada HAP/VAP secara definitif ada di tabel 5.²⁷

Tabel 5. Pemilihan antibiotik definitif pada HAP/VAP

Jenis Mikroba	Jenis Antibiotik	Dosis
MRSA	Vankomisin	15 mg/kgBB/12 jam
	Linezolid	600mg 2x/ hari dalam 30menit
MSSA	Amoksilin klavulanat	3 x 2gr
	Seftriaxon	1 gr IV/hari
	Sefotaxime	3 x 2gr
	Levofloksasin	750mg IV per hari dalam 30 menit
<i>P.aeruginosa</i>	Sefepime	2gr IV2 2-3x/1 hari (infus 3 jam)
	Seftazidim	2gr IV 3x/ hari
	Levofloksasin	750mg IV per hari dalam 30menit
	Siprofloksasin	400mg IV 3x/ hari dalam 30menit
	Meropenem	1gr IV 3x/ hari (infus 3 jam)
	Imipenem	0,5-1gr IV 4x/ hari (infus 2 jam)
<i>Klebsiela pneumonia</i>	Amoksilin klavulanat	3 x 2.2gr
	Seftriaxon	1 gr IV/hari
	Sefotaxime	3 x 2gr
	Levofloksasin	750 mg IV per hari dalam 30 menit
<i>Acinetobacter Baumanii</i>	Ampisilin sulbaktam	3x3gr
	Meropenem	1gr IV 3x / hari (infus 3jam)
	Imipenem	0,5-1gr IV 4x / hari (infus 2 jam)

Dikutip dari (²⁷)

Terapi antibiotik untuk HAP/VAP yang disebabkan *P. aeruginosa* kombinasi atau monoterapi¹³

- Monoterapi diberikan pada kondisi;
 - Tanpa syok sepsis
 - Tanpa risiko tinggi kematian
 - Diketahui hasil sensitivitas antibiotiknya

- Terapi kombinasi diberikan pada kondisi:
 - Syok sepsis
 - Risiko kematian tinggi
 - Hasil sensitifitas diketahui

Catatan:

- Risiko kematian tinggi jika risiko kematian >25%
- Risiko kematian rendah jika risiko kematian <15%

Terapi HAP/VAP yang disebabkan patogen panresisten:²⁷

- Antibiotik pilihan untuk kondisi ini adalah kombinasi polimiksin dengan karbapenem terutama meropenem) tanpa mempertimbangkan hasil uji kepekaannya (meskipun hasil uji kepekan menunjukkan resisten, dapat digunakan sebagai kombinasi). Dosis sesuai berat badan, yaitu *loading dose* 2,5 mg/kg diberikan IV selama 2 jam kemudian dengan dosis 1,5mg/kgBB, demikian
- selanjutnya setiap 12 jam.
- Tidak ada penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal.

Durasi pemberian antibiotik untuk HAP/ VAP adalah 7 hari. Durasi ini diperpendek atau diperpanjang tergantung perbaikan klinis, hasil parameter laboratorium. Level PCT dapat sebagai petunjuk penghentian antibiotik dari pada menggunakan kriteria klinis saja. Pasien dengan HAP/VAP disarankan tidak menggunakan CPIS untuk menghentikan antibiotik.²⁷

Respons terhadap terapi dapat didefinisikan secara klinis maupun mikrobiologi. Respons klinis terlihat setelah 48 - 72 jam pertama pengobatan sehingga dianjurkan tidak merubah jenis antibiotik dalam kurun waktu tersebut kecuali terjadi perburukan yang nyata. Setelah ada hasil biakan darah atau bahan saluran napas bawah maka pemberian antibiotik empirik mungkin memerlukan modifikasi. Apabila hasil pengobatan telah memuaskan maka penggantian antibiotik tidak akan mengubah mortalitas tetapi bermanfaat bagi strategi de-skalasi. Bila hasil pengobatan tidak memuaskan maka modifikasi mutlak diperlukan sesuai hasil biakan dan kepekaan bakteri. Respons klinis berhubungan dengan faktor pasien (seperti usia dan komorbid), faktor bakteri (seperti pola resisten, virulensi dan keadaan lain).²⁷

Hasil biakan kuantitatif yang didapat dari bahan saluran napas bawah sebelum dan sesudah terapi dapat dipakai untuk menilai resolusi secara mikrobiologis. Hasil mikrobiologis dapat berupa: eradikasi bakterial, superinfeksi, infeksi berulang atau infeksi persisten. Parameter klinis adalah jumlah leukosit, oksigenasi dan suhu tubuh. Perbaikan klinis yang diukur dengan parameter ini biasanya terlihat dalam 1 minggu pengobatan antibiotik. Pada pasien yang memberikan perbaikan klinis, foto toraks tidak selalu menunjukkan perbaikan, akan tetapi apabila foto toraks memburuk maka kondisi klinis pasien perlu diwaspadai.²⁷

2.2 Faktor Risiko HAP

Tidak hanya kelompok pasien tertentu yang mempunyai risiko lebih besar untuk terkena HAP, namun keberadaan faktor pejamu, lingkungan atau farmakologis tertentu meningkatkan kecenderungan pasien untuk mengembangkan pneumonia (Tabel 6). Identifikasi faktor risiko ini memungkinkan pengembangan strategi pencegahan HAP serta rancangan protokol pengobatan.^{16,22}

Tabel 6. Faktor Risiko HAP

Faktor Risiko	
Host	• Usia > 65 tahun • Merokok • Malnutrisi • Operasi umum • Pemberian makanan enteral • Penyakit penyerta / komorbid • Plak gigi • Posisi tubuh selama ventilasi
Lingkungan	• Refluks gastro-esofagus dari sekret statis oral dari selang nasogastrik (NGT) • Intubasi dan ventilasi mekanis
Farmakologi	• Riwayat pemberian antibiotik • Obat-obatan yang menyebabkan peningkatan pH lambung (PPI)

Dikutip dari (^{16,22})

a. Faktor Host

- **Usia > 65 tahun**

Menurut penelitian yang dilakukan di rumah sakit dengan 1.000 tempat tidur, pasien berusia di atas 60 tahun memiliki risiko 2.8 kali lipat lebih tinggi terkena HAP dibandingkan mereka yang berusia di bawah 60 tahun. Meskipun sekitar separuh pasien HAP berusia di bawah 60 tahun, bukti mengenai bagaimana usia dikaitkan dengan peningkatan risiko HAP pada pasien berusia di bawah 60 tahun masih terbatas. Dalam studi oleh Kim 2022, terdapat hubungan linier antara usia dan kejadian HAP. Dibandingkan dengan pasien berusia 20-29 tahun, pasien berusia 30-an, 40-an, dan 50-an memiliki risiko masing-masing 1.25, 1.31, dan 1.60 kali lipat lebih tinggi.^{6,28,29}

- **Merokok**

Liu dkk menunjukkan bahwa merokok merupakan prediktor terkuat terhadap perkembangan VAP. Mereka menemukan bahwa kejadian VAP pada pasien yang merokok adalah 4.37 kali lipat dibandingkan pada pasien VAP yang tidak merokok atau berhenti merokok. Merokok dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan fungsi makrofag paru yang mengakibatkan penurunan pembersihan bakteri, sehingga paru rentan terhadap serangan bakteri patogen.³⁰

Lu dkk juga menegaskan bahwa merokok adalah prediktor VAP terkuat pada pasien yang menjalani operasi mayor bedah kepala leher. Berhenti merokok sebelum operasi dapat mencegah komplikasi paru pasca operasi. Namun, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa berhenti merokok dalam jangka pendek (kurang dari 4 minggu) tidak berhubungan dengan penurunan risiko komplikasi paru pasca operasi, yang mungkin disebabkan oleh retensi sputum, tertundanya perbaikan fungsi inflamasi dan kemungkinan pengurangan batuk yang disebabkan oleh iritan.³⁰

- **Malnutrisi**

Malnutrisi, sebagai faktor risiko penting terjadinya HAP, sangat umum terjadi pada pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit. Prevalensi malnutrisi berkisar antara 20 hingga 50% pada pasien rawat inap. Skala *numeric rating scale* (NRS-2002) adalah alat yang tervalidasi untuk skrining gizi pasien berusia antara 18 hingga 90 tahun yang mempunyai atau berisiko mengalami malnutrisi. Alat ini mencakup parameter pemeriksaan

standar, seperti indeks massa tubuh (BMI), usia pasien, penurunan berat badan, asupan makanan, dan tingkat keparahan penyakit yang mendasarinya. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi skor skrining risiko gizi (NRS) terhadap HAP.³¹

Berdasarkan studi oleh Jang dkk, sebagian besar pasien HAP (80%) mengalami kekurangan aktivitas fisik atau malnutrisi, dan sekitar sepertiganya mengalami keduanya. Terlepas dari usia, kedua faktor ini merupakan masalah yang terdokumentasi dengan baik pada populasi yang dirawat di rumah sakit. Kurangnya aktivitas fisik dan malnutrisi pada awal berhubungan secara signifikan dengan kondisi medis atau fisik yang buruk dari HAP. Kedua faktor tersebut dapat mengakibatkan hilangnya kekuatan dan fungsi otot serta disfungsi fisik, serta peningkatan inflamasi dan stres oksidatif. Efek ini mungkin lebih menonjol pada pasien sarcopenia atau pasien malnutrisi. Oleh karena itu, penilaian ketidakaktifan fisik dan malnutrisi diperlukan selama rawat inap untuk mendapatkan dukungan nutrisi yang memadai dan perawatan rehabilitasi.³²

- Operasi umum

Risiko HAP dan VAP meningkat setelah operasi. Risiko pneumonia berhubungan dengan merokok sebelum operasi, rawat inap sebelum operasi yang lebih lama, waktu prosedur pembedahan yang lebih lama, dan pembedahan toraks atau perut bagian atas. Pasien bedah yang dirawat di ICU setelah operasi kardioraks atau trauma kepala ditemukan lebih mungkin mengalami pneumonia nosokomial. Untuk pasien ICU, hubungan VAP dan peningkatan skor penilaian fisiologis akut dan evaluasi kesehatan kronis (APACHE) terdapat pada pasien bedah yang menggunakan ventilasi mekanis selama dua hari dan pasien medis selama lebih dari dua hari.²²

- Pemberian makanan enteral / Penggunaan NGT

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa pemberian makanan enteral berhubungan dengan pneumonia aspirasi, terutama di antara pasien sakit kritis yang menggunakan ventilator. Pasien sakit kritis yang menerima makanan enteral melalui NGT sering kali mempunyai volume lambung yang besar, yang dapat meningkatkan risiko refluks gastroesofageal, aspirasi dan VAP. Tinjauan sistematis oleh Chen dkk mengevaluasi 14 penelitian tentang efek pemberian makanan enteral terhadap VAP. Secara keseluruhan, tinjauan sistematis ini memberikan

bukti bahwa 3 aspek pemberian makanan enteral mempengaruhi tingkat VAP dan hasil pengobatan pasien ICU yang menggunakan ventilator. Tinjauan sistematis ini mengidentifikasi bahwa metode pemberian makanan, tempat pemberian makanan, dan waktu pemberian makanan merupakan faktor risiko terjadinya VAP.³³

- Penyakit penyerta / komorbid

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) telah diidentifikasi sebagai faktor risiko HAP/VAP. Penyakit paru obstruktif kronik menyerang sekitar 65 juta orang dan > 25% di antaranya memerlukan perawatan di ICU. Bukti terkini mengenai topik ini masih kontroversial. Mengenai dampak HAP/VAP pada pasien PPOK, sebagian besar penelitian yang ada menunjukkan bahwa perkembangan HAP/VAP menyebabkan angka kematian yang lebih tinggi dan durasi penggunaan ventilasi mekanis dan perawatan di ICU yang lebih lama. Selain itu, sebagian besar penelitian yang mengeksplorasi dampak PPOK terhadap hasil HAP/VAP menunjukkan bahwa PPOK berhubungan secara independen dengan penurunan kelangsungan hidup, walaupun jumlah penelitian tersebut terbatas. Dilihat dari etiologinya, *P. aeruginosa* merupakan patogen yang paling sering ditemukan pada pasien HAP/VAP dengan PPOK.^{22,34,35}

Studi terhadap pasien ARDS juga mencatat insiden MRSA dan basil gram negatif non-fermentasi glukosa yang lebih tinggi. Permulaan VAP tampaknya tertunda pada pasien ARDS, mungkin karena penggunaan antibiotik yang hampir universal pada awal perjalanan ARDS. Namun ketika VAP terjadi, penyebab mikroba tidak berbeda dengan pasien tanpa ARDS yang memerlukan ventilasi mekanis untuk jangka waktu yang sama dan yang mengalami tingkat paparan terapi antibiotik yang serupa.¹²

- Plak gigi

Kesehatan mulut yang buruk adalah masalah umum pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis. Plak gigi merupakan biofilm yang dengan cepat dikolonisasi oleh patogen pernapasan potensial pada pasien sakit kritis; dengan demikian, plak gigi merupakan reservoir patogen VAP. Plak gigi meningkat dan terbentuk lebih cepat pada pasien ICU dibandingkan dengan pasien lain. Flora mulut berubah dalam 48 jam pertama rawat inap dan sebagian besar digantikan oleh organisme Gram-negatif. Pertumbuhan organisme ini menyebabkan pembentukan plak gigi.

Akumulasi mikroorganisme aerobik dan anaerobik berkontribusi terhadap pertumbuhan massa plak. Kolonisasi oleh bakteri Gram negatif sangat penting untuk akumulasi bakteri mulut dan faring. Bakteri dalam plak gigi dapat menyebabkan VAP.³⁶

- Posisi tubuh selama ventilasi mekanis

Positioning mengacu pada penggunaan posisi tubuh sebagai teknik pengobatan tertentu, biasanya digunakan dalam kombinasi dengan teknik fisioterapi lainnya. Di ICU, posisi tubuh pasien dimaksudkan untuk meningkatkan ventilasi/perfusi, meningkatkan volume paru-paru atau membersihkan sekret saluran napas dengan bantuan gravitasi. Untuk mencegah VAP, posisi *semi-recumbent* / setengah berbaring (yaitu, elevasi kepala tempat tidur hingga 30-45°) telah dipelajari secara luas sebagai strategi sederhana untuk pasien yang menjalani MV dan merupakan tindakan yang direkomendasikan dalam beberapa pedoman praktik klinis. Posisi ini dapat membantu mengurangi refluks gastroesofagus dan menghindari masuknya isi lambung tersebut dan sekret orofaring yang terkontaminasi ke saluran napas bagian bawah, sehingga mencegah VAP.³⁷

Meskipun tampaknya posisi *semi-recumbent* lebih baik dalam mencegah VAP dibandingkan posisi *supine* / terlentang, telah dikemukakan bahwa posisi tubuh lain, seperti posisi *prone* / tengkurap, dapat meningkatkan drainase biofluida dan sekresi pernapasan ke luar, sehingga mencegah translokasi patogen ke saluran napas bagian bawah. Selain itu, posisi lateral telah banyak dipertimbangkan pada hewan tetapi tidak begitu banyak pada manusia, menunjukkan bahwa posisi horizontal tabung endotrakeal (ujung luar di bawah trakea) dan memposisikan pasien pada posisi lateral-horizontal, seperti pada posisi *recovery*, bisa efektif untuk mengurangi volume sisa lambung dan menghindari infeksi paru.³⁷

Berdasarkan studi oleh Pozuelo dkk, terapi *semi-recumbent* tampaknya menjadi posisi terbaik untuk mengurangi kejadian VAP, lama rawat inap di rumah sakit dan durasi MV pada pasien yang dirawat di ICU dan menjalani MV. Posisi *prone* merupakan posisi yang paling efektif untuk menurunkan risiko kematian dan lama rawat ICU pada pasien dengan ventilasi mekanis, namun tidak berpengaruh terhadap penurunan kejadian VAP. Bukti saat ini

merekomendasikan menghindari posisi supine untuk mencegah aspirasi isi lambung yang terkolonisasi.^{36,37}

b. Faktor Lingkungan

- Refluks gastro-esofagus dari sekret statis oral dari selang nasogastrik

Peningkatan refluks gastroesofagus akibat stagnasi sekresi mulut yang disebabkan oleh pemasangan selang nasogastrik telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk HAP dan VAP. Kebanyakan ahli lebih menyukai lokasi ujung selang nasogastrik distal, meskipun hal ini masih kontroversial. Tabung yang berhubungan dengan ventilasi mekanis mengandung kondensat yang terbentuk akibat perbedaan suhu antara gas inspirasi dan udara sekitar. Kondensat ini dapat dengan mudah terkontaminasi dengan sekresi pasien dan mikroorganisme tingkat tinggi. Memasang perangkat in-line dengan katup satu arah dapat meningkatkan penyerapan sekresi dan mengurangi risiko aspirasi atau inhalasi kondensat yang terkontaminasi.²²

- Intubasi dan ventilasi mekanis

Intubasi dan ventilasi mekanis, menurut definisi, merupakan prasyarat untuk berkembangnya VAP. Oleh karena itu, intubasi yang tidak perlu harus dihindari setiap saat. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi durasi ventilasi sebagai faktor penting dalam perkembangan VAP. Risiko VAP tampaknya tidak konstan sepanjang waktu ventilasi. Dalam studi kohort yang besar, risikonya diperkirakan sebesar 3% per hari pada minggu pertama, 2% per hari pada minggu kedua, dan 1% per hari pada minggu ketiga dan seterusnya. Akibatnya, strategi untuk mengurangi durasi ventilasi dapat menurunkan risiko berkembangnya VAP, terutama bila strategi tersebut mengurangi waktu penggunaan ventilator pada minggu pertama atau kedua dukungan.³⁰

c. Faktor Farmakologis

- Riwayat pemberian antibiotik

Berbagai penelitian menghasilkan hasil yang bertentangan mengenai penggunaan antibiotik sebagai risiko HAP dan VAP. Beberapa ahli berpendapat bahwa antibiotik profilaksis di ICU meningkatkan risiko superinfeksi oleh bakteri multiresisten namun menunda timbulnya infeksi

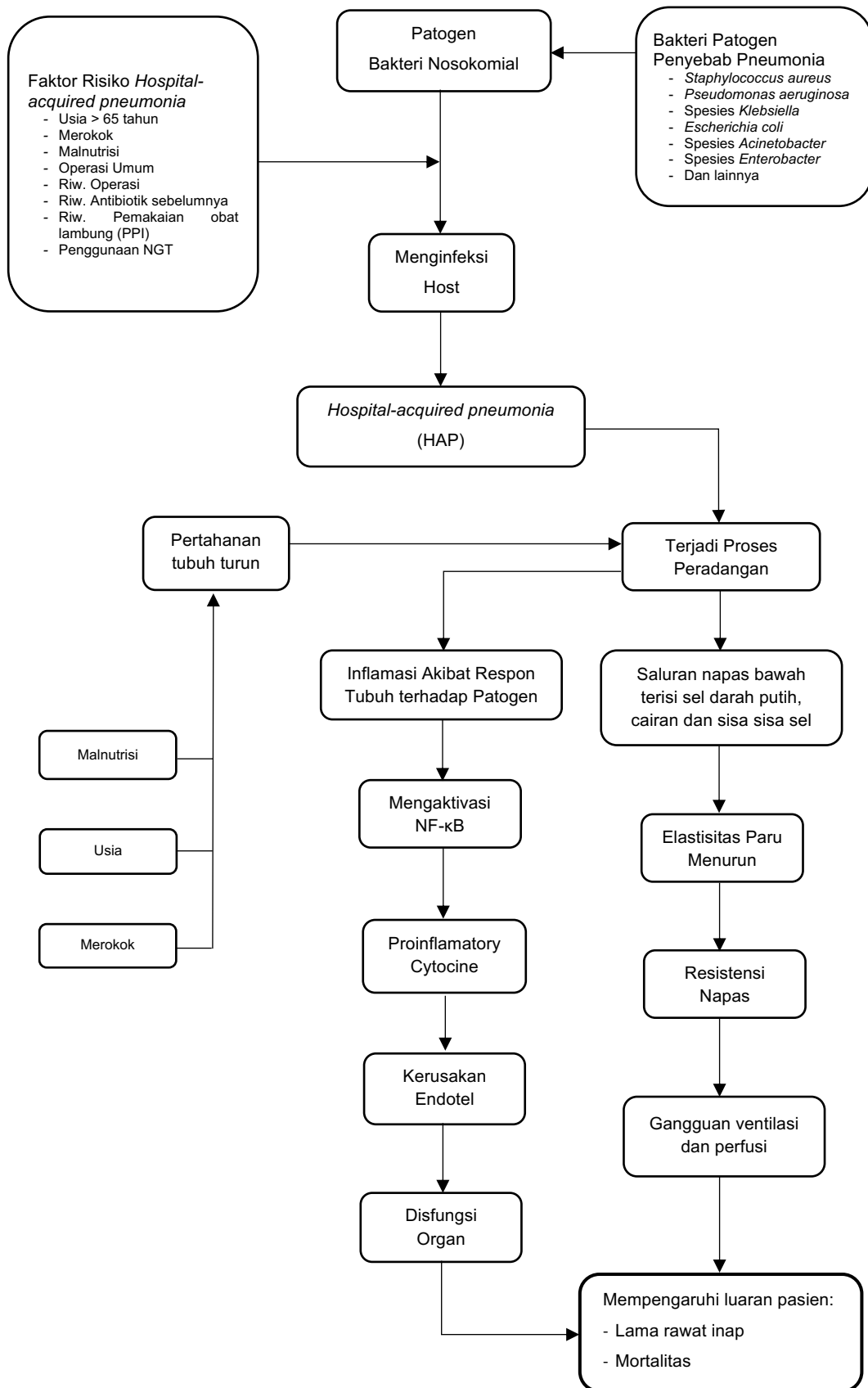
nosokomial. Dalam sebuah penelitian, pemberian antibiotik sebelumnya memiliki OR yang disesuaikan sebesar 3.1 (95% CI, 1.4-6.9) untuk perkembangan VAP. Selain itu, antibiotik jelas mempengaruhi pasien terhadap kolonisasi dan infeksi patogen yang resisten terhadap antibiotik. Sebaliknya, paparan antibiotik sebelumnya memberikan perlindungan (rasio risiko, 0.37; 95% CI, 0.27-0.51) untuk VAP dalam penelitian lain.³⁸

- Obat-obatan lambung yang dapat menyebabkan peningkatan pH lambung (PPI)

Kolonisasi bakteri lambung, yang menyebabkan kontaminasi selang pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis, berkorelasi dengan pH lambung non-asam dan akibatnya, obat-obatan yang mempengaruhi pH lambung dapat berdampak pada risiko HAP/VAP.^{22,39}

Sebuah penelitian kohort retrospektif pada pasien ICU oleh Lin dkk (2012) mengemukakan bahwa pasien yang mendapat terapi PPI memiliki risiko lebih tinggi terkena HAP jika rawat inap di ICU lebih dari 8 hari (OR 9,04, 95% CI 1,94-42,06, p-value 0,005). Dampak PPI terhadap pH lambung lebih signifikan dibandingkan dengan H2RA dan sukralfat, yang berakibat pada peningkatan risiko HAP yang disebabkan oleh kolonisasi lambung oleh basil gram negatif aerobik. Oleh karena itu, angka kejadian HAP diperkirakan lebih tinggi pada kelompok PPI dibandingkan dengan kelompok sukralfat.³⁸

2.3 Kerangka Teori



2.4 Kerangka Konsep

