

Majalah Kedokteran FK UKI 2010 Vol XXVII No.1
Januari-Maret
Tinjauan Pustaka

Diagnosis dan Penatalaksanaan *Ventilator-Associated Pneumonia*

Anna Rozaliyani,*&** Boedi Swidharmoko**

* Departemen Parasitologi FKUI

** Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RSU Persahabatan

Abstrak

Ventilator-associated pneumonia (VAP) atau pneumonia terkait penggunaan ventilator masih menjadi masalah dalam penatalaksanaan pasien pengguna ventilasi mekanis. Kejadian VAP dihubungkan dengan meningkatnya morbiditas, lama rawat di rumah sakit atau ICU serta biaya yang harus dikeluarkan pasien. Etiologi VAP sangat bervariasi, hal itu berdasarkan atas populasi pasien, lama rawat di rumah sakit serta terapi antimikroba sebelumnya. Identifikasi segera pasien terinfeksi dan pemilihan antimikroba yang tepat berperan penting dalam penatalaksanaan. Pemilihan terapi antimikroba awal hendaknya didasarkan atas flora paling dominan yang bertanggungjawab terhadap terjadinya VAP pada tiap pusat perawatan, jenis ruang rawat, data laboratorium pemeriksaan langsung bahan klinis paru, aktivitas antimikroba serta karakteristik farmakokinetiknya.

Kata kunci : *ventilator-associated pneumonia, diagnosis, penatalaksanaan, pemilihan antimikroba*

Abstract

Ventilator-associated pneumonia (VAP) continues to complicate the management of patients receiving mechanical ventilation (MV). The VAP is associated with excess morbidity, increasing intensive care unit (ICU)/hospital stay and patient costs. The etiologic agents widely differ depend on the population of patients, duration of hospital stay and prior antimicrobial therapy. Rapid identification of the infected patients and accurate selection of the antimicrobial agents represent important clinical goals. Selection of the initial antimicrobial therapy should be based on the predominant flora responsible for VAP at each institution and clinical setting. Furthermore, the information provided by direct examination of pulmonary secretions. Finally, it should also be based on the antimicrobial agents' activities and their pharmacokinetic characteristics.

Keywords: *ventilator-associated pneumonia, diagnosis, management, antimicrobial therapy*

Pendahuluan

Ventilator-associated pneumonia (VAP) merupakan infeksi nosokomial yang sering terjadi di ruang perawatan intensif (ICU) sebagai komplikasi pemberian ventilasi mekanis invasif. Insidensnya 28% pada pasien dengan ventilasi mekanis invasif dan insidensnya meningkat seiring bertambahnya lama pemakaian ventilasi mekanis. Laju penambahan insidens VAP diperkirakan 3% perhari pada lima hari pertama, 2% perhari pada hari ke-6 sampai 10 dan 1% perhari setelah hari ke-10. Faktor risiko VAP yaitu lama penggunaan ventilator, penyakit paru kronik, sepsis, gangguan neurologi, trauma, penggunaan antibiotik dan transfusi sel darah merah. Mortalitasnya berkisar antara 20-50% dan >70% bila infeksi disebabkan oleh patogen invasif multiresisten.¹⁻⁴

Ventilator-associated pneumonia berpengaruh pada lama rawat di ICU, lama penggunaan ventilator dan biaya rawat inap. Keterlambatan diagnosis dan penatalaksanaan, berakibat buruk pada luaran klinis.^{2,3,5-8} Berbagai kriteria

diagnostik telah diusulkan meliputi manifestasi klinis, gambaran radiologi dan laboratorium termasuk *biomarker* untuk menilai respons pasien, namun belum terdapat kesepakatan tentang baku emas hingga penegakan diagnosis VAP masih kontroversial.^{1,3,8}

Definisi

Ventilator-associated pneumonia adalah inflamasi parenkim paru yang muncul 48 jam/lebih setelah intubasi endotrakeal dan inisiasi ventilasi mekanis.^{2,3,9} *American College of Chest Physicians* mendefinisikan VAP sebagai gambaran infiltrat baru dan menetap pada foto toraks disertai salah satu keadaan: hasil biakan darah atau pleura sama dengan mikroorganisme yang ditemukan di sputum maupun aspirasi trakea, kavitas pada foto toraks, gejala pneumonia atau terdapat dua dari tiga gejala berikut: demam, leukositosis dan sekret purulen.^{2,3,10} Perbedaan pneumonia nosokomial dan VAP dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan Pneumonia Nosokomial pada Pasien tanpa Ventilator dan *Ventilator-Associated Pneumonia*

	Pasien tanpa ventilator	Pasien VAP
Insidens	Relatif rendah	Tinggi
Etiologi	Mikroorganisme enterik gram negatif	Patogen inti, berpotensi resistens terhadap obat
Mortalitas	Relatif rendah	30 – 50%
Diagnosis	Secara klinis, sputum, tidak ada data bronkoskopi	Secara klinis, sekresi trakeobronkial, bronkoskopi
Antibiotika	Monoterapi selama < 5 hari, kombinasi jika > 5 hari	awitan dini menggunakan monoterapi, awitan lambat dengan terapi kombinasi
Pencegahan	Pengendalian infeksi secara umum	Menurunkan faktor risiko yg berhubungan dgn intubasi

Dikutip dari Marik¹⁰

Klasifikasi VAP adalah VAP awitan dini (terjadi dalam empat hari pertama pemberian ventilasi mekanis) dan awitan

lambat (terjadi 5 hari atau lebih setelah pemberian ventilasi mekanis). Pasien VAP awitan dini prognosisnya lebih baik karena

biasanya kuman masih sensitif terhadap antibiotik sedangkan VAP awitan lambat kondisi sakit pasien tampak lebih berat dan prognosinya lebih buruk karena ada kuman patogen *multidrug-resistant* (MDR). Pasien VAP awitan dini dan pernah mendapat antibiotik dalam 90 hari sebelumnya, berisiko tinggi mengalami kolonisasi dan infeksi kuman MDR hingga terapinya harus dianggap sama dengan pasien VAP awitan lambat.^{2,3}

Etiologi

Pengetahuan dan data tentang etiologi VAP termasuk profil mikroorganisme serta pola sensitivitas dan resistensinya terhadap obat antimikroba sangat diperlukan agar pemberian antibiotika dapat diberikan secara tepat dan terarah. Hal itu sekaligus bertujuan menghindari terjadinya resistensi mikroorganisme terhadap obat yang diberikan. Etiologi VAP meliputi spektrum mikroorganisme yang luas, dapat bersifat polimikrobial tetapi jarang disebabkan oleh jamur atau virus pada pasien imunokompeten. Mikroorganisme yang berperan dalam etiologi VAP dapat berbeda antara satu tempat dengan yang lainnya. Hal itu dipengaruhi oleh populasi pasien di ICU, lama perawatan di rumah sakit dan ICU, metode diagnostik yang digunakan, pemberian antibiotika sebelumnya, dan lain-lain.^{2,3,8}

Bakteri gram negatif aerob, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumonia* dan *Acinetobacter* spp. paling sering menyebabkan VAP.

Infeksi kokus gram positif, *Staphylococcus aureus* termasuk golongan *methicillin resistant S. aureus* (MRSA) makin banyak dilaporkan. Patogen lain yang juga dilaporkan adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophyllus influenzae* serta *Legionella pneumophila*. Infeksi polimikroba juga makin sering dilaporkan, prevalensinya bervariasi antara 13-60%. Penyakit dasar yang dialami pasien VAP memungkinkan infeksi oleh kuman spesifik. Pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) sangat mungkin terinfeksi *H. influenzae*, *S. pneumoniae* atau *Moraxella catarrhalis*, pasien fibrosis kistik paru berisiko terinfeksi *P. aeruginosa* dan *S. aureus* sedangkan pasien dengan trauma dan gangguan neurologi berisiko terinfeksi *S. aureus*.^{2,3,7,8} Tabel 2 menunjukkan pola kuman penyebab VAP.

P. aeruginosa, bakteri patogen yang paling sering ditemukan pada kasus VAP, resisten- intrinsik terhadap berbagai antimikroba. Resistensinya terhadap piperasilin, ceftazidim, cefepim, golongan karbapenem, aminoglikosida dan fluorokuinolon makin sering dilaporkan di Amerika Serikat. Beberapa isolat bakteri MDR tersebut hanya sensitif terhadap *polymixin-B*. *Klebsiella* spp. memiliki resistensi intrinsik terhadap golongan aminopenisilin misalnya ampisilin dan dapat menjadi resisten terhadap golongan sefalosporin dan aztreonam dengan memproduksi *extended-spectrum B-lactamases* (ESBLs).

Tabel 2. Etiologi VAP Berdasarkan Hasil Bronkoskopi pada 24 Penelitian dengan Total 2490 Patogen

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

Dikutip dari Kollef³

Bakteri lain yang juga memproduksi ESBL hingga resistensinya terhadap antimikroba juga meningkat adalah golongan *E. coli* dan *Enterobacter* spp.^{2,3,8}

Acinetobacter spp. patogenisitasnya lebih rendah dibandingkan *P. aeruginosa* tetapi infeksiya menjadi masalah karena meningkatnya resistensi terhadap berbagai antibiotik seperti golongan karbapenem. Antibiotik yang dapat menjadi pilihan pada kondisi tersebut adalah *sulbactam*. Bakteri MRSA dapat memproduksi *penicillin-binding protein* yang dapat menurunkan afinitasnya terhadap antibiotik golongan B-laktam tetapi masih cukup sensitif terhadap linezolid. *S. pneumoniae* dan *H. influenzae* sering ditemukan pada pasien VAP awitan dini dan biasanya berasal dari masyarakat (*community acquired*). Umumnya *S. pneumoniae* masih sensitif terhadap golongan kuinolon, vankomisin, linezolid dan beberapa obat golongan sefalosporin meskipun mulai terdapat peningkatan temuan resistensi terhadap golongan makrolid, penisilin, sefalosporin, tetrasiklin dan klindamisin. Laporan resistensi *H. influenzae* terhadap berbagai antibiotik jarang ditemukan.^{2,3,8}

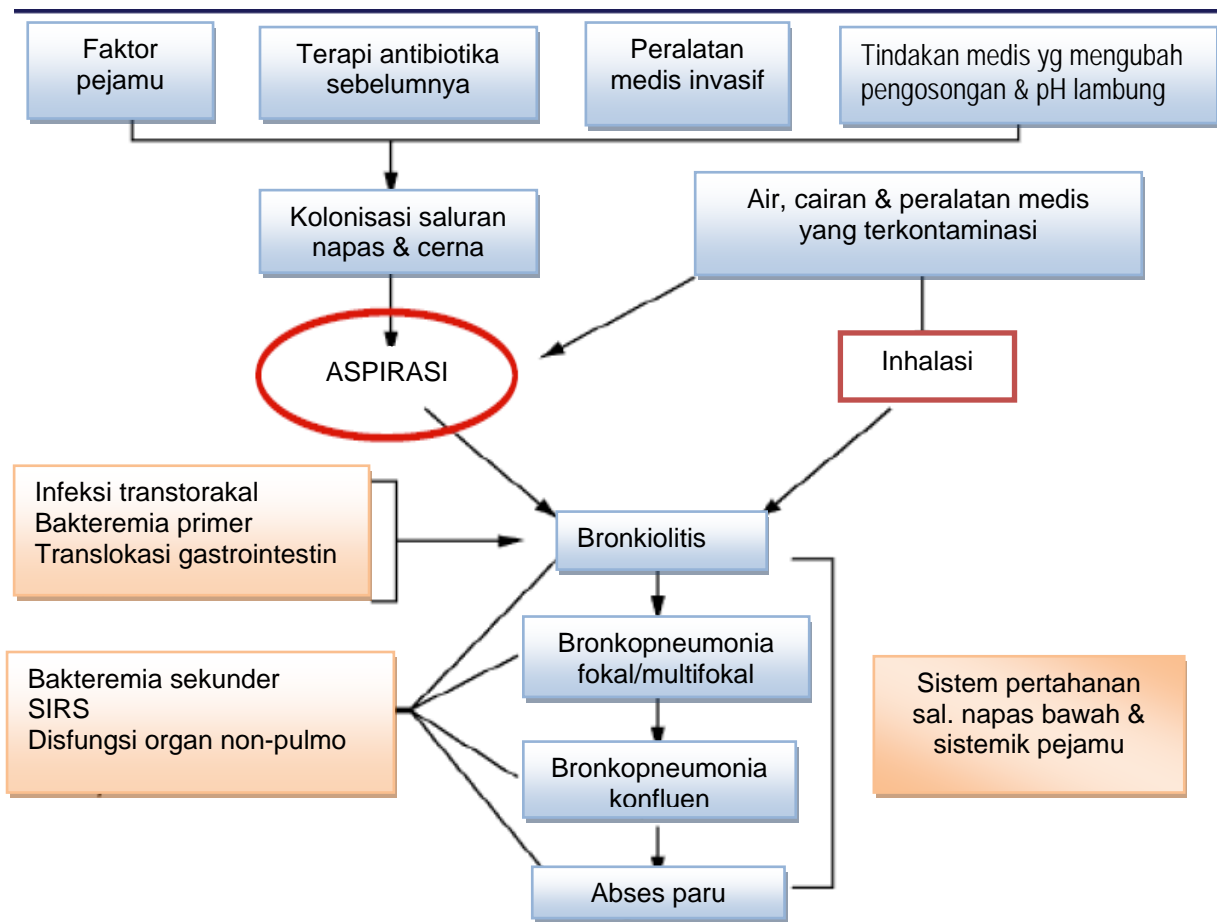
Pendekatan lain untuk mengetahui kuman patogen penyebab VAP adalah dengan mengelompokkannya menjadi tiga golongan yaitu endogen primer, endogen sekunder dan eksogen. Kuman penyebab VAP yang mennginfeksi saat masuk ICU merupakan endogen primer (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* atau *methycillin-sensitive S. aureus*-MSSA). Infeksi endogen sekunder awitannya lambat dan terjadi pada pasien dengan kolonisasi bakteri di ICU (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. dan atau MRSA). Infeksi eksogen terjadi karena kolonisasi bakteri sebelumnya sehingga penyebabnya sama dengan infeksi endogen sekunder.¹¹

Patogenesis

Saluran pernapasan normal memiliki mekanisme pertahanan terhadap infeksi seperti glotis dan laring, refleks batuk, sekresi trakeobronkial, gerak mukosilier, imunitas humoral serta sistem fagositik yaitu makrofag alveolar dan neutrofil. Pneumonia terjadi bila sistem pertahanan tersebut terganggu, terdapat invasi mikroorganisme virulen atau mikroorganisme dalam jumlah sangat banyak. Sebagian besar VAP disebabkan

oleh mikroaspirasi kolonisasi kuman pada mukosa orofaring. Intubasi mempermudah masuknya kuman ke dalam paru serta menyebabkan kontaminasi dan kolonisasi di ujung pipa endotrakeal. Bronkoskopi serat optik, penghisapan lendir sampai trakea maupun ventilasi manual dapat mendorong kontaminasi kuman patogen ke dalam saluran napas bawah. *Enterobacteriaceae* umumnya ditemukan di saluran orofaring sedangkan *P. aeruginosa* lebih sering ditemukan di trakea. Koloni kuman gram negatif sering ditemukan di saluran pernapasan atas saat perawatan lebih dari lima hari. Berbagai peralatan medis seperti alat nebulisasi, sirkuit ventilator atau *humidifier* juga dapat menjadi sumber infeksi.^{3,9,12}

Ventilator-associated pneumonia dapat pula terjadi melalui cara lain diantaranya akibat makroaspirasi material/isi lambung pada beberapa pasien meskipun peran saluran cerna sebagai sumber kolonisasi ascendens ke daerah orofaring dan trakeal masih menjadi kontroversi. Penelitian terhadap 130 pasien diintubasi menemukan kuman gram negatif dalam trakea 58% pasien yang mendapatkan pengobatan antasid dan antagonis H₂ serta 30% pasien yang mendapatkan sukralfat. Sumber patogen lain meliputi sinus-sinus paranasal, plak gigi, daerah subglotis antara pita suara dan *endotracheal tube cuff*.^{3,9,12} Gambar 1 memperlihatkan patogenesis VAP.



Gambar 1. Patogenesis VAP (dikutip dari Sirvent¹³)

Faktor Risiko

Insidens pneumonia lebih sering terjadi di ICU dibanding tempat rawat biasa dan risiko mendapat pneumonia meningkat 3-10 kali pada pasien dengan ventilasi mekanis. Faktor risiko yang berhubungan adalah usia, jenis kelamin, trauma, PPOK dan lama pemakaian ventilator telah banyak diteliti. Sebagian besar faktor risiko tersebut merupakan akibat predisposisi

kolonisasi mikroorganisme patogen saluran cerna maupun aspirasi. Kolonisasi mikroorganisme pada saluran napas bagian atas penting dalam prediksi patogen penyebab VAP. Faktor risiko (Tabel 3) memberikan informasi kemungkinan infeksi paru yang berkembang pada seseorang maupun populasi, yang ternyata berperan dalam pengambilan strategi pencegahan efektif terhadap VAP.^{2,3,10,12}

Tabel 3. Faktor Risiko yang Berkaitan dengan VAP pada Beberapa Penelitian

Faktor pejamu	Faktor intervensi	Faktor lain
Albumin serum < 2,2 g/dl	Antagonis H ₂ ± antasid	Musim : dingin
Usia ≥ 60 th	Obat paralitik, sedasi intravena	panas
<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	Menerima > 4 unit produk darah	
PPOK dan atau penyakit paru	Penilaian tekanan intrakranial	
Koma atau penurunan kesadaran	Ventilasi mekanis > 2 hari	
Luka bakar dan trauma	<i>Positive end-expiratory pressure</i>	
Gagal organ	Perubahan sirkuit ventilator	
Keparahan penyakit	Reintubasi	
Aspirasi volume lambung	Pipa <i>nasogastric</i>	
Kolonisasi lambung dan pH	Posisi terlentang	
Kolonisasi saluran napas atas	Transpor keluar dari ICU	
Sinusitis	Antibiotika sebelumnya atau tanpa antibiotika	

Dikutip dari Kollef³

Berdasarkan derajat penyakit, faktor risiko serta awitannya, dibuat klasifikasi pasien VAP untuk mengetahui kemungkinan bakteri penyebab (Tabel 4). Faktor risiko terjadinya MDR pada kuman penyebab VAP adalah pemakaian antibiotik dalam 90 hari terakhir, perawatan di rumah sakit dalam lima hari terakhir atau lebih, frekuensi resistensi kuman di masyarakat atau unit perawatan

khusus di rumah sakit, ada penyakit dan atau terapi immunosupresif, ada faktor risiko *healthcare-associated pneumonia* (HCAP) yaitu perawatan di rumah sakit selama dua hari atau lebih dalam 90 hari terakhir, tinggal di ruang perawatan atau pelayanan kesehatan khusus, pemakaian infus di rumah (termasuk antibiotik), dialisis kronik dalam 30 hari, perawatan luka di rumah serta kontak dengan MDR.²

Tabel 4. Klasifikasi Pasien VAP berdasarkan Derajat Penyakit, Faktor Risiko dan Awitan

Kriteria	Bakteri penyebab
Pasien dengan faktor risiko biasa, derajat ringan-sedang dan onset kapan saja selama perawatan atau derajat berat dengan onset dini	Kuman Gram negative (<i>Enterobacter spp</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>Serratia marcescens</i>), <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> dan <i>Methicillin sensitive staphylococcus aureus</i> (MSSA).
Pasien dengan faktor risiko spesifik dan derajat ringan-sedang yang terjadi kapan saja selama perawatan	Semua bakteri penyebab kelompok I ditambah kuman anaerob, <i>Legionella pneumophila</i> dan <i>Methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA).
Pasien derajat berat dan awitan dini dengan faktor risiko spesifik atau awitan lambat	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp</i> dan MRSA.

Dikutip dari Rello¹¹

Diagnosis

Diagnosis VAP ditentukan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan radiologi dan laboratorium. *American Thoracic Society Consensus Conference on VAP* merekomendasikan diagnosis VAP berdasar pembentukan infiltrat baru yang progresif pada foto toraks disertai paling sedikit dua dari tiga gejala: demam $>38^{\circ}\text{C}$, leukositosis atau leukopeni dan sekret purulen. Gambaran foto toraks disertai dua dari tiga kriteria tersebut memberikan sensitivitas 69% dan spesifisitas

75%.^{1,2,13,14} Spesifisitas diagnosis klinis dapat ditingkatkan dengan menghitung *clinical pulmonary infection score* (CPIS) yang menggabungkan data klinis, laboratorium, perbandingan tekanan oksigen dengan fraksi oksigen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) dan foto toraks (Tabel 5). Skor <6 menyingkirkan diagnosis VAP sedangkan skor lebih tinggi mengindikasikan kecurigaan VAP. Penghitungan CPIS sederhana tetapi sensitivitas dan spesifisitasnya bervariasi.¹⁴⁻¹⁸

Tabel 5. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

Komponen	Nilai	Skor
Suhu $^{\circ}\text{C}$	$\geq 36,5$ dan $\leq 38,4$	0
	$\geq 38,5$ dan $\leq 38,9$	1
	$\geq 39,0$ dan $\leq 36,0$	2
Leukosit per mm^3	≥ 4000 dan ≤ 11000	0
	< 4000 dan >11000	1
Sekret trakea	Sedikit	0
	Sedang	1
	Banyak	2
	Purulen	+1
Oksigenasi $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\text{mmHg}$	> 240 atau terdapat ARDS	0
	≤ 240 dan tidak ada ARDS	2
Foto toraks	Tidak ada infiltrat	0
	Bercak atau infiltrat difus	1
	Infiltrat terlokalisir	2

Dikutip dari Torres¹⁵

Diagnosis definitif memerlukan pemeriksaan penunjang yang lebih akurat. Pengambilan sampel untuk pemeriksaan mikrobiologi diperlukan untuk mengetahui kuman penyebab dan resistensinya mengingat mortalitas yang tinggi sehingga dibutuhkan antibiotik yang tepat dan cepat. Metode tersebut ditentukan oleh pengalaman dan keahlian petugas, fasilitas dan biaya.^{2,3,10,17}

Pengambilan sampel saluran napas bawah dilakukan dengan metode noninvasif dan invasif. Metode noninvasif yang sering dilakukan adalah aspirasi trakeobronkial sedangkan metode invasif meliputi *bronchoalveolar lavage* (BAL), *protected BAL* (pBAL), dan *protected specimen brush* (PSB). Metode invasif dilakukan untuk menghindari kolonisasi saluran napas atas. Torres *et al.*,¹⁵ menentukan infeksi berdasarkan *colony forming unit* (cfu) yaitu BAL $>10^4$ cfu, pBAL $>10^4$ cfu, PSB $>10^3$ cfu dan aspirasi trakeobronkial $>10^5$ cfu. Hasil pemeriksaan biakan memerlukan waktu beberapa hari sehingga di rekomendasikan pemeriksaan yang lebih cepat yaitu menentukan karakteristik sitologi BAL meliputi jumlah sel inflamasi dan pewarnaan gram sebagai panduan pemberian antibiotik inisial. Sel inflamasi $>2\%$ dalam sediaan BAL mendukung kecurigaan VAP dengan sensitivitas 75-86% dan spesifisitas 78-98%. Biakan darah menunjukkan sensitivitas yang rendah dibanding BAL karena mikroorganisme yang diisolasi dapat berasal ekstraparu.^{3,8,11,16,19}

Tidak semua pasien dapat menjalani pemeriksaan tersebut karena alasan teknis dan biaya, sehingga dicoba prosedur

diagnostik lain dengan penanda biologi (*biomarker*). Povoia *et al.*²⁰ menyimpulkan bahwa selain parameter klinis sebagai evaluasi respons VAP terhadap antibiotik, penilaian harian *C-reactive protein* (CRP) dapat mendeteksi perbaikan maupun perburukan. Hasil pengukuran CRP lebih besar 0,6 kali dibanding nilai awal pada hari ke-4 merupakan petanda perburukan dengan sensitivitas 92% dan spesifisitas 59%. Penurunan konsentrasi CRP menunjukkan resolusi proses inflamasi berhubungan dengan perbaikan klinis sedangkan peningkatan CRP menunjukkan prognosis yang buruk. Pemeriksaan *high sensitivity CRP* (CRPH) dan *high sensitivity prokalsitonin* (ProCa-S) dalam sediaan BAL sebagai prediktor VAP juga telah diteliti. *Biomarker* lain adalah *soluble trigger receptor on myeloid cells* (sTREM-1) yang menunjukkan kemampuan menyingkirkan atau menegakkan diagnosis pneumonia dengan lebih akurat. Peningkatan sTREM-1 dalam sediaan BAL ditunjukkan oleh pasien VAP dengan sensitivitas 75% dan spesivisitas 84%. Pemeriksaan sekret trakea menggunakan *elastin fiber* (EF) sebagai penanda destruksi parenkim paru dilaporkan dapat membedakan kolonisasi atau infeksi bakteri di paru pada pasien VAP (dikutip dari Ibrahim *et al.*,¹).

Penatalaksanaan

Tatalaksana VAP menghadapi tantangan yang besar karena luasnya spektrum klinis pasien, baku emas pemeriksaan yang belum disepakati dan berbagai kendala diagnostik lain. Pemberian antibiotik yang tepat merupakan

salah satu syarat keberhasilan taatalaksana VAP. Penentuan antibiotik tersebut harus didasarkan atas pengetahuan tentang mikroorganisme, pola resistensi di lokasi setempat, pemilihan jenis obat berdasarkan pertimbangan rasional, dll. Pemberian antibiotik adekuat sejak awal dapat meningkatkan angka ketahanan hidup

pasien VAP saat data mikrobiologik belum tersedia. Sebaliknya, pemberian antibiotik yang inadkuat menyebabkan kegagalan terapi akibat timbulnya resistensi kuman terhadap obat. Pemberian antibiotik yang direkomendasi beserta dosisnya berdasarkan data kuman penyebab dapat dilihat pada Tabel 6.^{2,3,5-8,17}

Tabel 6. Pemberian antibiotika yang direkomendasi sesuai dengan etiologi kuman

Mikroba	Antibiotika
VAP awitan dini, tanpa faktor risiko spesifik	
Kuman gram negatif (nonpseudomonas)	Sefalosporin generasi II
<i>Enterobacter spp</i>	Nonpseudomonas generasi III atau kombinasi β laktam
<i>Escherichia coli</i>	Penghambat β laktamase
<i>Klebsiella spp</i>	
<i>Proteus spp</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Haemophilus influenza</i>	Fluorokuinolon atau
MSSA	Klindamisin + aztreonam
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
VAP awitan lambat	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aminoglikosida atau siprofloksasin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ditambah :
	Penisilin antipseudomonas
	Kombinasi β laktam -
	penghambat β laktamase
	Ceftazidim / cefoperazon
	Imipenem
	Aztreonam
MRSA	Linezolid atau vankomisin

Dikutip dari Kollef³

Pasien VAP yang mendapatkan pengobatan awal penisilin antipseudomonas ditambah penghambat β -laktamase serta aminoglikosida menunjukkan angka kematian lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapat antibiotik tersebut. Piperasilin-tazobaktam merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan (63%) diikuti golongan fluorokuinolon (57%), vankomisin (47%), sefalosporin (28%) dan

aminoglikosida (25%).^{21,22} Singh *et al.*,²³ menyatakan bahwa siprofloksasin sangat efektif pada sebagian besar kuman *Enterobacteriaceae*, *H. influenza* dan *S. aureus*. Pemberian antibiotik dapat dihentikan setelah tiga hari pada pasien dengan kecenderungan VAP rendah (CPIS<6). Pemberian antibiotik intravena secara empiris pada pasien VAP awitan lambat atau memiliki faktor risiko patogen MDR dapat dilihat pada Tabel 7.

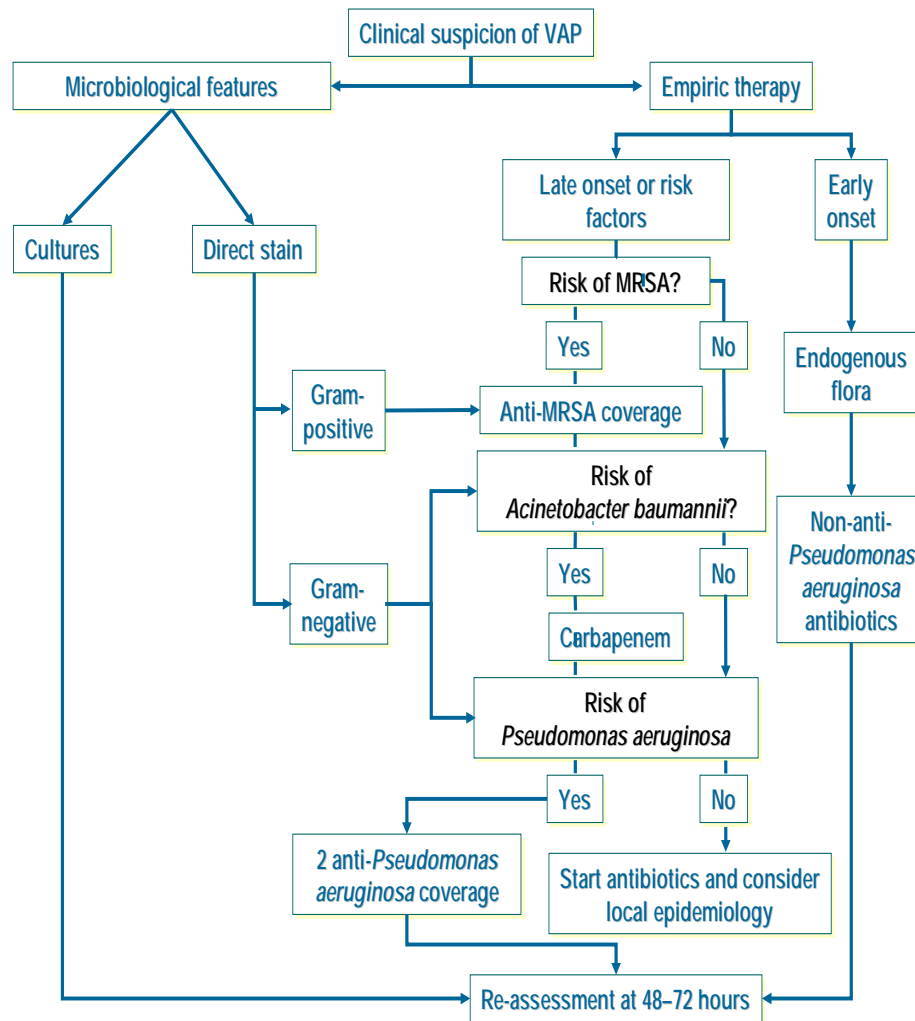
Tabel 7. Dosis Antibiotika Intravena Pasien VAP Dewasa Awitan Lambat atau Memiliki Faktor Risiko MDR

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

Dikutip dari Ewig *et al.*²

Prinsip penatalaksanaan VAP berdasarkan panduan ATS / IDSA tahun 2004 adalah: tidak menunda terapi yang adekuat tetapi mengoptimalkannya. Pemilihan antimikroba empiris yaitu satu atau lebih obat yang memiliki aktivitas melawan beberapa kuman patogen sekaligus, baik bakteri maupun jamur (memiliki daya penetrasi yang baik terhadap sumber infeksi, mengacu pada pola kepekaan kuman yang ada di rumah sakit ataupun masyarakat, melanjutkan pemberian obat antimikroba

berspektrum luas sampai diketahui pasti mikroorganisme penyebab dan kepekaannya terhadap antimikroba tersebut), mempersingkat terapi menjadi masa terapi efektif minimal untuk memperkecil kejadian resistensi serta menerapkan strategi pencegahan (preventif) dengan mengetahui faktor risiko yang ada.² Pada Gambar 3 dan 4 menjelaskan secara skematis algoritme diagnosis dan tatalaksana VAP.



Vidaur et al. Respir Care 2005;50:956-974

Gambar 3. Algoritme Diagnosis dan Penatalaksanaan VAP

Dikutip dari Buisson²⁴

Awalnya penatalaksanaan VAP dilakukan berdasarkan prinsip terapi eskalasi (*escalation therapy*) yaitu memulai terapi dengan satu jenis antibiotik misalnya sefalosporin generasi ketiga selanjutnya meningkatkan terapi dengan pemberian antibiotik lain yang memiliki spektrum lebih luas misalnya golongan fluorokuinolon atau karbapenem bila pemeriksaan mikrobiologi menunjukkan resistensi kuman terhadap antibiotik

sebelumnya atau bila kondisi klinis pasien memburuk.¹⁻⁴

Saat ini dikenal prinsip terapi de-eskalasi yaitu strategi pemberian antibiotik adekuat (poten) sejak awal terapi kepada pasien yang memiliki faktor risiko tinggi, dengan menghindari penggunaan antibiotik kurang tepat yang dapat memicu timbulnya resistensi. Strategi tersebut dilakukan dengan memberikan terapi inisial tidak lebih dari empat jam sejak pasien dirawat di ICU dengan antibiotik berspektrum luas

dan dosis tinggi untuk menurunkan mortalitas, mencegah disfungsi organ dan mempersingkat lama perawatan di rumah sakit serta mengoptimalkan terapi de-eskalasi untuk meminimalkan resistensi dan meningkatkan *cost-effectiveness*.^{1-7,24}

Penilaian respons terapi harus dilakukan dengan hati-hati. Respons klinis dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya faktor pasien (usia, penyakit komorbid), faktor bakteri (pola virulensi dan resistensi kuman terhadap antimikroba) dan faktor lain yang mungkin terjadi selama episode VAP. Perbaikan klinis biasanya baru terjadi setelah 48-72 jam terapi sehingga antibiotik yang diberikan tidak boleh diganti dalam waktu tersebut kecuali bila terdapat perburukan progresif atau hasil pemeriksaan mikrobiologi menunjukkan hasil yang tidak sesuai. Penilaian respons terapi juga dapat dilakukan dengan melihat parameter lain misalnya pemeriksaan hasil laboratorium darah serial (hitung sel darah putih, oksigenasi, dll), foto toraks serial, pemeriksaan mikrobiologi spesimen saluran napas serial, CPIS serial, dll.^{2,3,5,-10}

Terapi antibiotik empirik dapat dimodifikasi berdasarkan penilaian berbagai parameter tersebut. Modifikasi perlu dilakukan bila ditemukan kuman resisten/tidak diharapkan pada pasien yang menunjukkan respons terapi kurang baik. Terapi de-eskalasi dapat dilakukan pada pasien yang menunjukkan respons baik dan lebih difokuskan pada antibiotik tertentu bila mikroorganisme yang dikhawatirkan (*P. aeruginosa* atau *Acinetobacter* spp.)

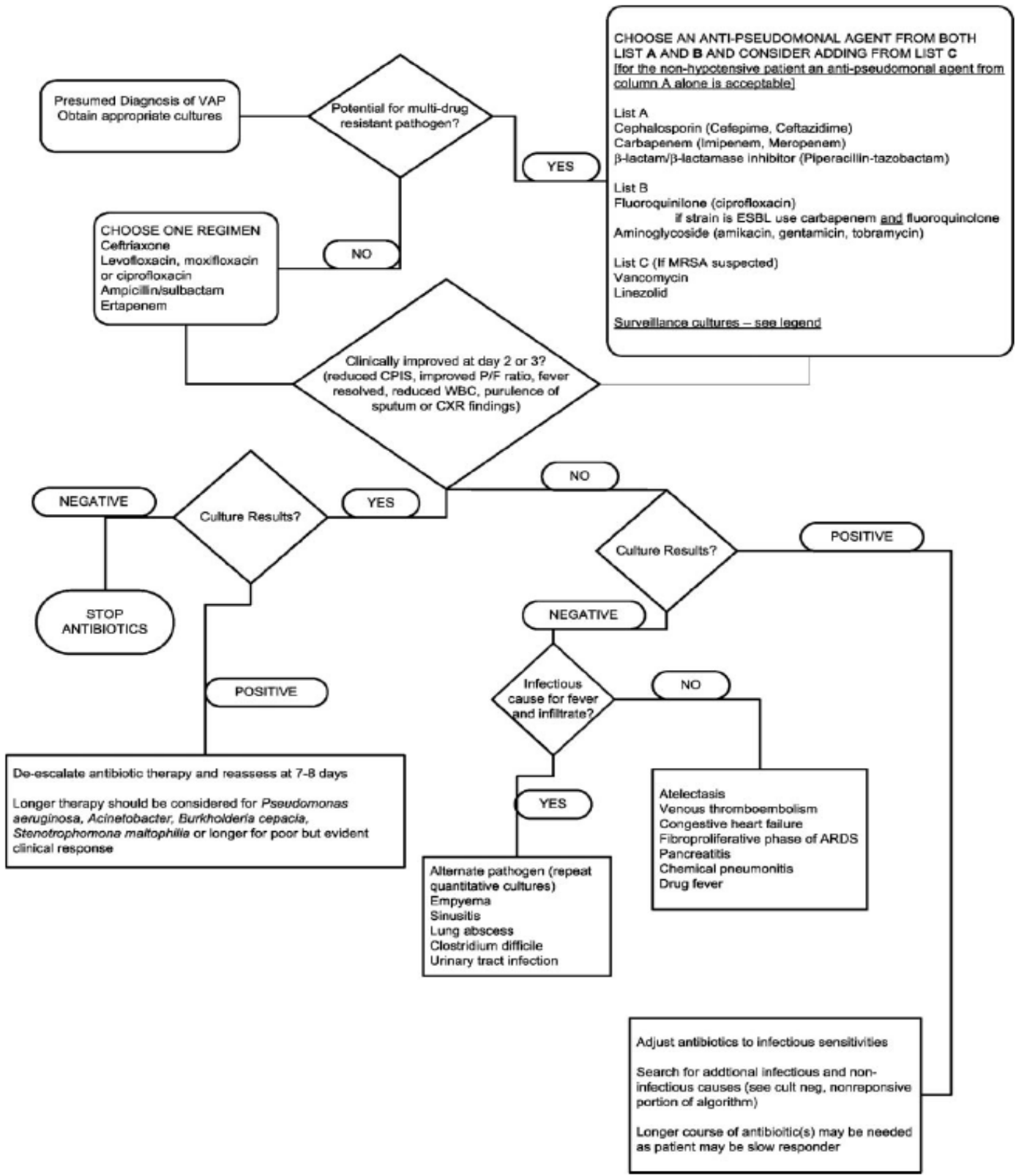
tidak ditemukan pada pemeriksaan mikrobiologi atau mikroorganisme masih sensitif terhadap antibiotik golongan lebih rendah. Pasien yang tidak menunjukkan respons baik perlu dievaluasi untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi lain yang menyerupai pneumonia (atelektasis, gagal jantung kongestif, emboli paru, kontusio/trauma paru), mikroorganisme yang resisten terhadap obat, infeksi organ lain/ekstraparu serta komplikasi pneumonia dan terapinya (empiema toraks, abses paru, kolitis, dll).^{2,3,5,7}

Pencegahan VAP merupakan upaya penting yang harus dilakukan secara optimal. Ventilasi mekanis non-invasif (tanpa intubasi) dilaporkan dapat menurunkan kejadian VAP secara bermakna. Pembatasan penggunaan antibiotik secara berlebihan di ICU juga dapat menurunkan insidens pneumonia nosokomial akibat resistensi obat. Koenig dan Truwit⁷ menyatakan strategi pencegahan VAP yang dikelompokkan berdasarkan waktu terkait dengan proses intubasi (sebelum intubasi, saat intubasi dan setelah intubasi). Strategi yang dilakukan sebelum intubasi meliputi melakukan ventilasi mekanis non-invasif bila memungkinkan serta memperkirakan kemungkinan berbagai penyebab gagal napas (bronkospasme, pemberian analgesi dan sedasi dan gangguan keseimbangan elektrolit). Strategi saat proses intubasi dilakukan diantaranya menghindari overdistensi lambung dan mengupayakan intubasi melalui oroendotrakeal. Strategi setelah intubasi dilakukan misalnya

pemasangan pipa lambung melalui mulut, menjaga kebersihan tangan terutama petugas kesehatan dengan sebaik-baiknya, elevasi tempat tidur pasien 30-45 derajat, mengganti sirkuit respirasi bila diperlukan, pengisapan subglotis secara kontinu, rotasi tempat tidur pasien, menjaga kebersihan mulut pasien dengan obat kumur antiseptik, mengurangi penggunaan sedatif untuk mengurangi lama pemberian ventilasi mekanis, dll.

Strategi pencegahan VAP yang lain dapat dilihat pada Tabel 7. Strategi tersebut

dikelompokkan menjadi dua kategori yaitu strategi farmakologi yang bertujuan untuk menurunkan kolonisasi saluran cerna terhadap kuman patogen serta strategi nonfarmakologi yang bertujuan untuk menurunkan kejadian aspirasi. Strategi secara umum yang tidak boleh dilupakan adalah melakukan pengontrolan infeksi lokal di rumah sakit (surveilans rutin), kebijakan penggunaan antibiotika secara rasional serta penerapan strategi pencegahan secara efektif.



Gambar 4. Rekomendasi ATS/IDSA dalam diagnosis dan penatalaksanaan VAP

Tabel 8. Intervensi Pencegahan VAP

Intervensi dengan tujuan mencegah kolonisasi saluran cerna

- mencegah penggunaan antibiotika yang tidak perlu
- membatasi profilaksis tukak lambung pada pasien risiko tinggi
- menggunakan sukralfat sebagai profilaksis tukak lambung
- menggunakan antibiotika untuk dekontaminasi saluran cerna secara selektif
- dekontaminasi dan menjaga kebersihan mulut
- menggunakan antibiotika yang sesuai pada pasien risiko tinggi
- selalu mencuci tangan sebelum kontak dengan pasien
- mengisolasi pasien risiko tinggi dengan kasus MDR

Intervensi dengan tujuan utama mencegah aspirasi

- menghentikan penggunaan pipa *nasogastric* atau pipa endotrakeal segera mungkin
- posisi pasien *semirecumbent* atau setengah duduk
- menghindari distensi lambung berlebihan
- intubasi oral atau nonnasal
- penyaliran subglotik
- penyaliran sirkuit ventilator
- menghindari reintubasi dan pemindahan pasien jika tidak diperlukan
- ventilasi masker noninvasif untuk mencegah intubasi trakea
- menghindari penggunaan sedasi jika tidak diperlukan

Dikutip dari Fowler *et al*,²⁵

Kesimpulan

Risiko VAP meningkat sejalan dengan penggunaan ventilasi mekanis invasif, namun belum terdapat kesepakatan tentang baku emas penegakan diagnosis VAP. Diagnosis VAP ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang (laboratorium dan radiologi). Prinsip pemberian terapi antimikroba saat ini adalah terapi de-eskalasi. Agar terapi berhasil, dalam tatalaksana perlu diketahui patogenesis, faktor risiko, pola kuman setempat dan profil resistensi kuman terhadap obat serta strategi pencegahan yang efektif.

Daftar Pustaka

1. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital. *Chest* 2001; 120:555-61.
2. Ewig E, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care: nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002; 57:366-71.

3. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2005; 340:627-34.
4. Rello J, Lorente C, Diaz E, Bodi M, Boque C, Sandiumenge A, *et al*. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 2003; 124:2239-43.
5. Afessa B. Ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1600-1.
6. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia. *Chest* 2002; 122:2183-96.
7. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
8. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434-42.
9. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120:2059-93.
10. Marik PE, Varon J. Ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001; 120:702-4.
11. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, *et al*. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001; 120:955-70.

12. Shaw MJ. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:236-41.
13. Sirvent JM, Vidaur L, Gonzalez S, Castro P, Batlle J, Castro A, *et al.*, Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123:518-23.
14. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Buisson CB. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:173-9.
15. Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:433-5.
16. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119:373-84.
17. Niederman MS, Craven DE. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
18. Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17:791-801.
19. Ost DE, Hall CS, Joseph G, Ginocchio C, Condon S, Kao E, *et al.*, Decision analysis of antibiotic and diagnostic strategies in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1060-7.
20. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desemery P, *et al.* Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
21. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gannier M, Sainty JM, *et al.*, Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 127:589-97.
22. Lambotte O, Timsit JF, Orgeas MG, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:1389-99.
23. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, *et al.*, C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25:804-12.
24. Buisson CB. Antibiotic therapy of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123:670-3.
25. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123:835-44.