

PATOGENESIS VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA TERKINI DI INTENSIVE CARE UNIT

Febyan¹, Soroy Lardo²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana, ² Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Penyakit Dalam, RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta, Indonesia

ABSTRACT

Ventilator Associated Pneumonia (VAP) is part of hospital-acquired pneumonia (HAP) and predominantly caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Several important factors in the pathogenesis of VAP are barrier to Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 (NKCC1) and endotracheal tube device without antibiofilm. VAP can be prevented by oral hygiene, endotracheal tube device made from antibiofilm, head up 30 degrees, and evaluation of cough ability and also swallowing function.

Keywords: ventilator associated pneumonia, intensive care unit

Abstrak

Ventilator Associated Pneumonia (VAP) merupakan bagian dari hospital-acquired pneumonia (HAP), terutama disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*. Beberapa faktor penting pada patogenesis VAP, antara lain sistem barrier Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 (NKCC1) dan ETT (Endotracheal Tube) tanpa antibiofilm. Upaya pencegahan VAP berupa oral hygiene, alat ETT berbahan antibiofilm, elevasi kepala 30 derajat, serta evaluasi kemampuan batuk dan fungsi menelan.

Kata kunci: ventilator associated pneumonia, instalasi perawatan intensif

PENDAHULUAN

Hospital acquired pneumonia (HAP) adalah pneumonia yang didapat di rumah sakit, menduduki peringkat ke-2 infeksi nosokomial tersering di Amerika Serikat, dan berhubungan dengan peningkatan angka kesakitan, kematian dan biaya perawatan di rumah sakit.¹ Salah satu penyebab sepsis pada pasien koma di Intensive Care Unit (ICU) adalah HAP.^{1,2} Hospital acquired pneumonia terjadi pada 5-10 kasus per 1000 pasien rumah sakit dan meningkat 6-20 kali pada pasien yang memakai alat bantu napas mekanik.³ Angka kematian pneumonia nosokomial sebesar 20-50%, meningkat pada pneumonia yang disebabkan *P.aeruginosa* atau yang mengalami bakteremia sekunder.¹ Kuman patogen terbanyak pada kasus HAP adalah *Pseudomonas aeruginosa*.^{4,5} Hospital acquired pneumonia merupakan komplikasi

Address for corespondance :

Febyan, Jl Mawar Raya No 56, Lembah Hijau, Lippo Cikarang 17550, Phone: +62822 9968 4335, email: Febyanmd@gmail.com

How to cite this article :

Patogenesis Ventilator Associated Pneumonia Terkini di Intensive Care Unit

urutan ketiga terbanyak pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik di Rumah Sakit Cipto Mangokusumo, antara lain pada pasien stroke yang mengalami penurunan kesadaran.⁴

Ventilator mekanik (VM) merupakan salah satu peralatan medis yang banyak digunakan di ICU. Pasien pengguna VM merupakan pasien sakit kritis (*critically ill*) yang biasanya disertai kegagalan multiorgan, yang disebut sepsis, sehingga meningkatkan angka mortalitas.⁶

HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA (HAP)

Hospital acquired pneumonia (HAP) adalah pneumonia yang terjadi setelah pasien 48 jam dirawat di rumah sakit dan kemungkinan adanya infeksi lain sebelum masuk rumah sakit dapat disingkirkan.^{1,4} Kriteria HAP di antaranya adalah masa perawatan di ICU selama 10 hari, ditemukan infiltrat baru pada organ paru dari hasil foto toraks setelah minimal 72 jam masa perawatan di ICU, dengan paling sedikit 2 dari kriteria berikut: demam

(suhu > 38°C), batuk dengan dahak purulen, sesak nafas, leukositosis >12.000/ μ L, atau leukopenia < 4.000/ μ L.⁷⁻⁹

Sopena dkk mendapatkan dari kultur darah, antigen dalam urin, dan sputum, bahwa *Streptococcus pneumoniae* sangat banyak ditemukan pada kasus HAP di perawatan ICU, terutama pada pasien yang banyak menjalani manipulasi orofaringeal seperti ventilator.⁷ *Ventilator Associated Pneumonia (VAP)* merupakan salah satu bagian dari HAP.⁸ Rotstein dkk menyatakan bahwa dari 37,5% pasien ICU dengan HAP, 86% di antaranya terdiagnosis VAP.¹⁰

VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA (VAP)

Pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis VAP belum ada hingga saat ini. Namun, kriteria diagnosis VAP berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* adalah sebagai berikut; pneumonia yang terjadi setelah pemasangan intubasi endotrakea lebih dari 48-72 jam;

adanya infiltrat baru atau persisten pada gambaran radiologi; demam >38,5°C; leukositosis atau leukopenia; hasil kultur aspirasi endotrakea positif.^{8,9,11}

MEKANISME INANG TERHADAP VENTILATOR MEKANIK

Mekanisme Imun Inang

Pada keadaan normal, saluran pernapasan bagian atas lebih rentan mengalami kolonisasi mikroorganisme dibandingkan dengan sistem respirasi bagian bawah yang bersifat steril.^{8,11} Beberapa mekanisme pertahanan *inang* terhadap infeksi meliputi barier anatomi saluran pernafasan, agen antimikroba seperti saliva, refleks batuk, produksi mukus, dan mukosilier.¹² Sistem imun humoral dan seluler berperan secara esensial sebagai sistem pertahanan tubuh.⁴

Dampak Ventilator Mekanik pada Sistem Imun

Pasien pengguna VM akan mengalami penurunan fungsi pertahanan tubuh inang.¹³ Intubasi dapat merusak barier pertahanan saluran pernafasan,

mengganggu refleks batuk, serta mencederai mukosilier dan epitel trakea. Keadaan ini merupakan media yang baik bagi mikroorganisme orofaringeal bermigrasi menuju sistem pernafasan bagian bawah.^{6,12}

Timbunan Sekret di Endotrakea

Pasien sakit berat dengan penurunan kesadaran dan gangguan reflek batuk, terdapat akumulasi sekret yang akan terkontaminasi mikroorganisme orofaringeal terutama posterior. Sekret dapat terakumulasi sekitar 100–150 ml dalam 24 jam.⁶ Mikroaspirasi sekret orofaringeal tersebut merupakan faktor risiko mayor HAP.^{4,6,7} *Cuff* ETT tidak dapat mencegah migrasi sekret yang terkontaminasi menuju saluran pernafasan yang lebih dalam.¹¹ Sebanyak 85% infeksi HAP yang ditemukan disebabkan adanya sekret yang terkontaminasi mikroorganisme subglotik. Kemudian, sekret tersebut akan bermigrasi ke saluran pernafasan bagian bawah yang lebih dalam saat inspirasi.^{7,12}

Mikroorganisme Orofaringeal

Daerah orofaringeal merupakan lokasi terbanyak ditemukan mikroorganisme. *Centers for Disease Control and Prevention* menyatakan bahwa pada 63% pasien VAP di ICU, ditemukan kolonisasi oral.^{6,8,11} Selain itu, 75% kasus VAP ditemukan adanya kolonisasi mikroorganisme di mulut yang serupa pada organ paru-paru. *P.aeruginosa* merupakan bakteri yang terbanyak, disusul kemudian dengan *Enterobacteria* dan *S. aureus*.⁸

KONSEP DASAR PATOGENESIS HAP DAN VAP

Evan dkk menjelaskan bahwa HAP disebabkan adanya mikroaspirasi dari orofaringeal pasien dan faktor lainnya. Mikroorganisme patogen banyak ditemukan di bagian mulut pasien yang tidak dapat mengeluarkan sekret, biasanya pada pasien yang mengalami penurunan kesadaran.¹⁴ Hal ini terjadi karena dua mekanisme. Pertama, adanya stagnasi di dalam mulut yang menyebabkan organisme dalam mulut tidak dapat masuk ke lambung.¹⁵ Kedua, stagnansi tersebut akan bermigrasi ke dalam organ paru, yang disebut dengan aspirasi.^{11,12} Imunitas

inang akan sulit mengeradikasi mikroorganisme yang teraspirasi, sehingga akan timbul proses infeksi pulmonal.¹¹ Kuman patogen pada kasus HAP juga berasal dari penularan nosokomial selama masa perawatan di ICU. Keadaan ini juga diperberat dengan sistem mukosilier yang tidak optimal membuang sekret saluran pernafasan dan lingkungan yang terkontaminasi mikroorganisme patogen.¹³

Peran Barrier Pulmonal

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ transporter-1 (NKCC1) berperan pada sistem barrier pulmonal antara lain pada sel endotel dan sel epitel kapiler alveolus.¹³ Dua jenis kotransporter $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$, yaitu NKCC1 dan NKCC2, memiliki peranan dalam pengaturan kadar sodium intraseluler.⁶ NKCC2 lebih banyak ditemukan di ginjal, sedangkan NKCC1 didapatkan terutama pada organ paru.¹⁵

Mekanisme barrier pulmonal dimulai dengan adanya peranan NKCC1 yang menyebabkan edema pulmonal dan gangguan transmigrasi neutrofil menuju *air spaces* (alveoli).

Selama proses perjalanan penyakit, adanya *lipopolysaccharide* (LPS) dapat menyebabkan *acute lung inflammation* dan terjadi peningkatan regulasi NKCC1 di dalam sel endotel dan epitel (barier pulmonal) paru-paru yang distimulasi oleh LPS dan sitokin-sitokin pro inflamasi.^{8,14,15} Pada tikus, didapatkan bahwa NKCC1 dapat meningkatkan influks sodium dalam sel endotel dan epitel (barier) yang menyebabkan sel membengkak.¹³

Pada keadaan ini terjadi penurunan transmigrasi neutrophil melewati 2 barier tersebut menuju *alveolus* yang terkontaminasi

mikroorganisme patogen.¹⁴ Penurunan aktivasi NKCC1 dapat menurunkan kadar sodium dan air sel endotel dan epitel paru, sehingga barier tersebut normal (tidak edema), dan neutrofil dengan mudah bermigrasi menuju *alveoli* tanpa adanya perubahan permeabilitas vaskular paru.

Pola Kuman VAP

Terdapat beberapa pola kuman patogen pada pasien terintubasi, berdasarkan saat dimulainya pemasangan ventilator mekanik

Tabel 1. Pola Kuman Penyebab VAP berdasarkan Saat Pemasangan Ventilator Mekanik.^{11,15,16}

Kurang dari 4 hari	Lebih dari 5 hari
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>MDR bacteria</i>
<i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Acinetobacter</i>
<i>Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Antibiotic-sensitive enteric Gram-negative bacilli</i>	<i>Extended-spectrum-beta-lactamase producing bacteria (ESBL)</i>
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	
<i>Enterobacter species</i>	
<i>Proteus species</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	

Makris dkk melaporkan bahwa kuman *P.aeruginosa* lebih banyak ditemukan pada pasien VAP dengan *late onset* sebanyak 88% di ICU.¹⁷ Perjalanan penyakit VAP mengalami beberapa perubahan. Pada tahun 1950, patogenesis VAP terjadi karena adanya perbedaan tekanan udara intralumen ETT sehingga menjadi media yang baik untuk pertumbuhan kuman patogen.^{3,15} Sedangkan pada tahun 1970, VAP muncul akibat adanya kontaminan sekret yang terkumpul di sepanjang jalan nafas dan beberapa kondisi keperawatan yang kurang steril.¹ Namun, di tahun 1980 sampai 1990, VAP muncul akibat flora normal mulut yang terakumulasi di ETT.

Peran Biofilm

Fernandez dkk menjelaskan perjalanan penyakit VAP akibat mikroaspirasi dari oral maupun isi lambung dan pembentukan biofilm pada ETT.¹⁹ *Endotracheal tube* yang tidak memiliki antibiofilm merupakan tempat yang baik untuk kolonisasi mikroorganisme, sehingga mikroorganisme di lapisan ETT dapat dengan mudah bermigrasi

menuju sistem respirasi bawah. Teori ini disebut “*Double Hit Hypothesis*”, yaitu adanya dua jenis kumpulan mikroorganisme, yaitu flora normal dan flora pada ETT.^{18,20} Pasien yang terpasang ETT memiliki risiko terinfeksi akibat kuman patogen di intralumen ETT, sulitnya penetrasi antibiotik, dan virulensi yang tinggi. Mikroaspirasi *S. mutans* dari plak dental merupakan salah satu faktor risiko kolonisasi pada ETT. Kolonisasi kedua terbanyak berupa *C. albicans* dan *P. aeruginosa*.^{1,4} Bahan lumen ETT dengan antibiofilm dapat mencegah infeksi lebih lanjut yaitu dengan adanya efek imunologi dan antimikroba.^{18,20}

PENCEGAHAN VAP

Faktor risiko mayor pada VAP antara lain disfagia dan aspirasi, sehingga peran oral *hygiene* sangat penting dengan menggunakan klorheksidin untuk menurunkan insiden VAP dan penggunaan antibiotik yang berlebihan.¹² Selain itu, peranan mobilisasi, posisi tubuh yang terlentang, kedalaman saat bernafas, frekuensi menelan, kemampuan batuk,

dan posisi kepala (*head up*) 30 derajat juga turut berperan.¹⁴ Thomas JG dkk menambahkan bahwa penatalaksanaan kasus gawat darurat tidak dapat hanya dengan terapi, melainkan juga dengan intervensi yang diberikan pada pasien. Di antaranya adalah setiap tindakan perlu diperhatikan *hygiene* dan sterilisasi alat, misalnya pada tindakan pemasangan ETT, harus diperhatikan mengenai perawatan mulut.²⁰

KESIMPULAN

Ventilator Associated Pneumonia (VAP) merupakan salah satu bagian dari HAP. Adanya beberapa peranan penting terhadap patogenesis VAP, antara lain $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ transporter-1 (NKCC1), mikroaspirasi, alat *endotracheal tube* tanpa memiliki bahan anti biofilm. Faktor-faktor tersebut turut berperan sehingga menyebabkan munculnya media yang baik bagi mikroorganisme oral untuk dapat bermultiplikasi dan resisten terhadap antibiotik melalui sistem pertahanan biofilm yang dibentuk oleh kuman patogen. Proses ini dapat berkembang menjadi sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia nosocomial. Pedoman diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia. *PDPI* 2003:1-15.
2. Guntupalli K, Dean N, Morris PE, Bandi V, Margolis B, Rivers E. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of talactoferrin in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2013;41(3):706-16.
3. Eida M, Nasser M, Maraghy NE, Azab K. Pattern of hospital-acquired pneumonia in Intensive Care Unit of Suez Canal University Hospital. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, Elsevier* 2015;64:625–31.
4. Saragih RJ, Amin Z, Sedono R, Pitoyo CW, Rumende CM. Prediktor mortalitas pasien dengan ventilator-associated pneumonia di RS Cipto

- Mangunkusumo. eJKI 2014;2(2):77-84.
5. Torres A. Clinical management of bacterial pneumonia. *Springer* 2015:1-23
 6. Adhista B, Rumende CM, Pitoyo CW. Faktor-faktor prediktor mortalitas pada pasien dengan ventilator mekanik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta. *Ina J Chest Crit and Emerg Med* 2014 Jul;1(3):99-104.
 7. Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *American Journal of Infection Control, Elsevier* 2014;42:38-42.
 8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society. *Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America* 2016:1-51.
 9. Russel CD, Koch O, Laurenson IF, O'Shea DT, Sutherland R, Mackintosh CL. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: A retrospective cohort study. *Journal of Hospital Infection* 2016;93:273-79.
 10. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008 Jan;19(1):19-53.
 11. Mohanty D, Routray SS, Mishra D, Das A. Ventilator associated pneumonia in a ICU of a tertiary care hospital in India . *IJCMR* 2016;3(4):1046-49.

12. Komiya K, Ishii H, Kadota JC. Healthcare-associated pneumonia and aspiration pneumonia. *Aging and Disease* 2015 Feb;6(1):27-38.
13. Keininger AN, Lipset PA. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin N Am* 2009;89: 439–61.
14. Evan V, Hellyer T, Newton J, Simpson J. New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. *Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society, Age and Ageing* 2017;46:352–58.
15. Pasquale MD, Aliberti S, Mantero M, Bianchini S, Blasi F. Non-intensive care unit acquired pneumonia: a new clinical entity?. *Int. J. Mol. Sci* 2016;17(287):1-14.
16. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator associated pneumonia in ICU. *Critical Care* 2014;18:208.
17. Markis D, Desrousseaux B, Zakyntinos E, Durocher A, Nseir S. The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator associated pneumonia. *Respiratory Medicine* 2011;102:1022-29.
18. Matthay MA, Su X. Pulmonary barriers to pneumonia and sepsis. *Nature Medicine* 2007 Jul;13(7):780-81.
19. Fernandez JF, Levine SM, Restrepo MI. Technologic advances in endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 2012;142(1):231-38.
20. Thomas JG, Corum L, Miller K. Biofilms and ventilation. *Springer* 2008:1-33.