



Konsep Patogenesis Sepsis pada *Ventilator Associated Pneumonia* di *Intensive Care Unit*

Febyan,* Soroy Lardo**

**Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana, ** Sub/SMF Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Penyakit Dalam, RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta Indonesia*

Abstrak

Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis dengan disfungsi satu atau lebih organ. Salah satu penyebab sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU) adalah *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP). HAP terjadi 5-10 kasus per 1000 pasien yang memakai alat bantu napas mekanis. *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 barier Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 (NKCC1), ETT tanpa antibiofilm. Upaya pencegahan VAP berupa oral higiene, alat ETT berbahan antibiofilm, elevasi kepala 30 derajat, evaluasi kemampuan batuk, dan fungsi menelan.

Kata Kunci: *Instalasi perawatan intensif, sepsis, ventilator associated pneumonia*

Korespondensi: Febyan
Email: febyanmd@gmail.com

Concept on Series Pathogenesis of Ventilator-Associated-Pneumonia in Intensive Care Unit

Febyan,* Soroy Lardo**

*Faculty of Medicine, Krida Wacana Christian University, West Jakarta-Indonesia,

** Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Gatot Soebroto Central Army Hospital, Jakarta-Indonesia

Abstract

Severe sepsis is sepsis with one or more organ dysfunction. One of the causes of sepsis in Intensive Care Unit (ICU) is Hospital-Acquired Pneumonia (HAP). HAP occurs 5-10 cases per 1000 patients on mechanical ventilation. Ventilator Associated Pneumonia (VAP) is predominantly caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Several important factors in the pathogenesis of VAP are barrier to Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 (NKCC1), endotracheal tube device without antibiofilm. VAP can be prevented by oral hygiene, endotracheal tube device made from antibiofilm, head up 30 degrees, evaluation of cough ability, swallowing function

Keywords: Intensive care unit, sepsis, ventilator assisted pneumonia

Pendahuluan

Sepsis merupakan keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa, akibat disregulasi respon host terhadap infeksi.¹ Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis dengan tambahan disfungsi satu atau lebih organ.² Sekitar 750.000 kasus sepsis berat terjadi setiap tahun di US pada tahun 2003.³ Salah satu penyebab sepsis pada pasien koma di *Intensive Care Unit* (ICU) adalah *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP).^{3,4} 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.³

HAP terjadi pada 5-10 kasus per 1000 pasien rumah sakit dan meningkat 6-20 kali pada pasien yang memakai alat bantu napas mekanik.⁵ Angka kematian pneumonia nosokomial 20-50%, meningkat pada pneumonia *P.aeruginosa* atau

yang mengalami bakteremia sekunder.³ Kuman patogen terbanyak pada kasus HAP adalah *Pseudomonas aeruginosa*.^{6,7} HAP merupakan penyebab ke-2 terbanyak infeksi nosokomial di *Suez Canal University Hospital* pada tahun 2015.⁵ HAP merupakan komplikasi urutan ketiga terbanyak pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik di Rumah Sakit Cipto Mangukusumo, antara lain pada pasien stroke yang mengalami penurunan kesadaran.⁶

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 keagagalan multiorgan sehingga mortalitasnya tinggi.⁸

Pembahasan

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.^{3,6} Kriteria HAP antara lain, 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 $> 38^{\circ}\text{C}$), batuk dengan dahak purulen, sesak nafas, leukositosis $> 12.000 / \mu\text{L}$ atau leukopenia $< 4.000 / \mu\text{L}$.⁹⁻¹¹

Sopena N et al, 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.⁹ Ventilator Associated Pneumonia (VAP) merupakan salah satu bagian dari HAP.¹⁰ Rotstein et al, menyatakan bahwa, dari 37,5% pasien ICU dengan HAP ternyata 86% di antaranya terdiagnosis VAP.¹²

Ventilator Associated Pneumonia (VAP)

Pemeriksaan *gold standard* untuk diagnosis VAP belum ada, namun kriteria diagnosis VAP berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sebagai berikut: Pneumonia yang terjadi setelah pemasangan intubasi endotrakea lebih dari 48 - 72 jam, adanya infiltrat baru atau persisten pada gambaran radiologi, demam $> 38.5^{\circ}\text{C}$, leukositosis atau leukopenia, hasil kultur aspirasi endotrakea positif.^{10,11,13}

Mekanisme Host terhadap Ventilator Mekanik

a. Mekanisme Imun Host

Pada keadaan normal, saluran pernapasan bagian atas lebih rentan mengalami kolonisasi mikroorganisme dari pada sistem respirasi bagian bawah yang bersifat steril.^{10,13} Beberapa mekanisme pertahanan *host* terhadap infeksi meliputi: barrier anatomi saluran pernafasan, agen antimikroba seperti saliva, refleksi batuk, produksi mukus, dan mukosilier.¹⁴ Sistem imun humoral dan seluler berperan secara esensial sebagai sistem pertahanan tubuh.⁶

b. Dampak Ventilator Mekanik pada Sistem Imun

Pasien pengguna VM akan mengalami penurunan fungsi pertahanan tubuh *host*.¹⁵ Intubasi dapat merusak barrier pertahanan saluran pernafasan, dan mengganggu refleksi batuk, mencederai mukosilier dan epitel trakea. Keadaan ini merupakan media yang baik bagi mikroorgan-

isme orofaringeal bermigrasi menuju sistem pernafasan bagian bawah.^{8,14}

c. Timbunan Sekret di Endotrakea

Pasien sakit berat dengan penurunan kesadaran dan gangguan reflek batuk, menyebabkan akumulasi sekret yang akan terkontaminasi mikroorganisme orofaringeal terutama posterior. Sekret dapat terakumulasi sekitar 100 – 150 ml dalam 24 jam.⁸ Mikroaspirasi sekret orofaringeal tersebut merupakan faktor risiko mayor HAP.^{6,8,9} Cuff ETT tidak dapat mencegah migrasi sekret terkontaminasi menuju saluran pernafasan yang lebih dalam.¹³ Sebanyak 85% infeksi HAP ditemukan akibat sekret terkontaminasi mikroorganisme subglotik, dan sekret tersebut akan bermigrasi ke saluran pernafasan bagian bawah yang lebih dalam saat inspirasi.^{9,14}

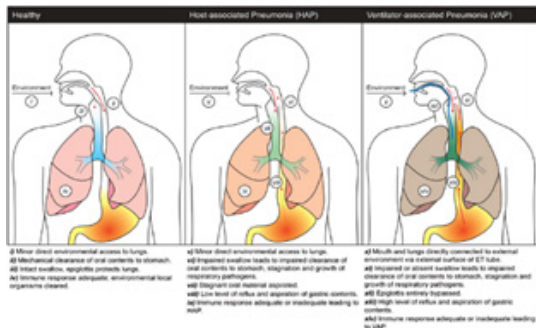
d. Mikroorganisme Orofaringeal

Daerah orofaringeal merupakan tempat terbanyak ditemukan mikroorganisme; CDC menyatakan bahwa pada 63% pasien VAP di ICU ditemukan kolonisasi oral.^{8,10,13} Selain itu 75% kasus VAP ditemukan kolonisasi mikroorganisme di mulut yang serupa pada organ paru-paru. *P. aeruginosa* merupakan bakteri yang terbanyak, kemudian *Enterobacteria*, dan *S. aureus*.¹⁰

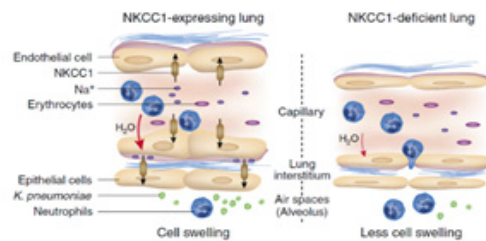
Konsep Dasar Patogenesis HAP dan VAP

Evan V et al menjelaskan patogenesis HAP karena adanya mikroaspirasi dari orofaringeal pasien dan faktor lainnya (Gambar 1). Mikroorganisme patogen banyak ditemukan di bagian mulut pasien yang tidak dapat mengeluarkan sekret, biasanya pada pasien yang mengalami penurunan kesadaran.¹⁶ Hal ini terjadi karena dua mekanisme; pertama, adanya stagnasi di dalam mulut, menyebabkan organisme dalam mulut tidak dapat masuk ke lambung.¹⁷ Kedua, benda stagnansi tersebut akan bermigrasi ke dalam organ paru, yang disebut aspirasi.^{13,14} Imunitas host akan sulit mengeradikasi mikroorganisme yang teraspirasi, sehingga akan timbul proses infeksi pulmonal.¹³ 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 terkontaminasi mikroorganisme patogen.¹⁵

Metode



Gambar 1. Patofisiologi Hospital Acquired Pneumonia dan Ventilator Associated Pneumonia.¹⁶



Gambar 2. Peran Barrier Pulmonal dengan Mekanisme Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 pada Pneumonia.¹⁷

Peran Barrier Pulmonal

Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 (NKCC1) berperan pada sistem barrier pulmonal antara lain pada sel endotel dan sel epitel kapiler alveolus.¹⁵ Dua jenis Ko transporter Na⁺-K⁺-Cl⁻ :NKCC1 dan NKCC2, memiliki peranan pada pengaturan kadar sodium intraselluler.⁸ NKCC2 lebih banyak ditemukan di ginjal, sedangkan NKCC1 terutama pada organ paru.¹⁷

Mekanisme barrier pulmonal dimulai adanya peranan Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 (NKCC1) yang menyebabkan edema pulmonal dan gangguan transmigrasi neutrophil menuju *air spaces (alveoli)*. Selama proses perjalanan penyakit pneumonia dan adanya *lipopolysaccharide (LPS)* yang dapat menyebabkan *acute lung inflammation*, akan terjadi peningkatan regulasi NKCC1 di dalam sel endotel dan epitel (barrier pulmonal) paru-paru yang distimulasi oleh LPS dan sitokin-sitokin pro inflamasi.^{10,16,17} Pada mencit didapatkan bahwa NKCC1 dapat meningkatkan influks sodium dalam sel endotel dan epitel (barrier) yang menyebabkan sel membengkak.¹⁵ Pada keadaan ini terjadi penurunan transmigrasi neutrophil melewati 2 barrier tersebut menuju *alveolus* yang terkontaminasi mikroorganisme patogen.¹⁶ Penurunan aktivasi NKCC1 dapat menurunkan kadar sodium dan air sel endotel dan epitel paru, sehingga barrier tersebut normal (tidak edema), dan neutrophil dengan mudah bermigrasi menuju *alveoli* tanpa adanya perubahan permeabilitas vaskular paru. (Gambar 2)

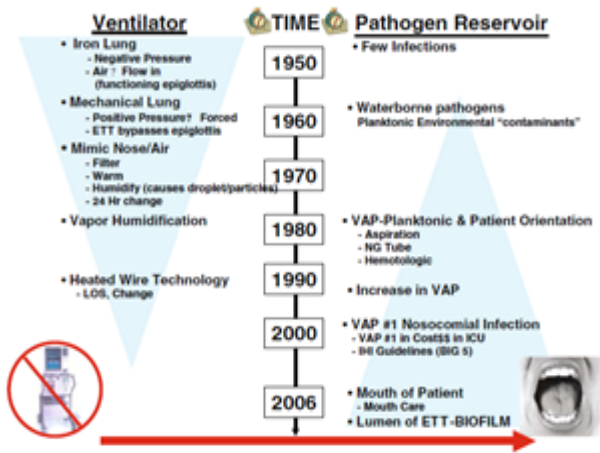
Pola Kuman VAP

Terdapat beberapa pola kuman patogen pada pasien terintubasi, berdasarkan saat dimulainya pemasangan ventilator mekanik. (Tabel 1)

Tabel 1. Pola Kuman Penyebab VAP berdasarkan Saat Pemasangan Ventilator Mekanik.^{13,17,18}

Onset	
Early <4 days	Late >5 days
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (as well as other streptococcus species)	-MDR bacteria, such as methicillin-resistant S.aureus
- <i>Hemophilus influenzae</i>	-(MRSA), Acinetobacter
-Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA), antibiotic-sensitive enteric Gram-negative bacilli, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter species</i> , <i>Proteus species</i> and <i>Serratia marcescens</i>	-Pseudomonas aeruginosa, -Extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria (ESBL)

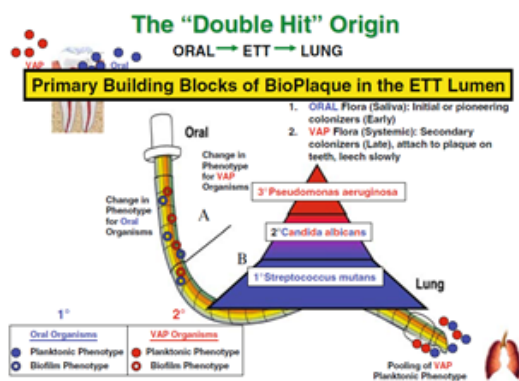
Makris D et al, melaporkan bahwa kuman *P. aeruginosa* lebih banyak ditemukan pada pasien VAP dengan late onset sebanyak 88% di ICU.¹⁹ Perjalanan penyakit VAP mengalami beberapa perubahan (Gambar 3). Pada tahun 1950 patogenesis VAP terjadi karena perbedaan tekanan udara intralumen ETT merupakan media yang baik untuk pertumbuhan kuman patogen.^{5,17} Sedangkan pada tahun 1970 VAP muncul akibat kontaminan sekret yang terkumpul di sepanjang jalan nafas dan beberapa kondisi keperawatan yang kurang steril.³ Namun di tahun 1980 sampai 1990, VAP muncul akibat flora normal mulut yang terakumulasi di ETT.



Gambar 3. Perubahan Paradigma Patofisiologi Ventilator Associated Pneumonia.²⁰

Peran Biofilm

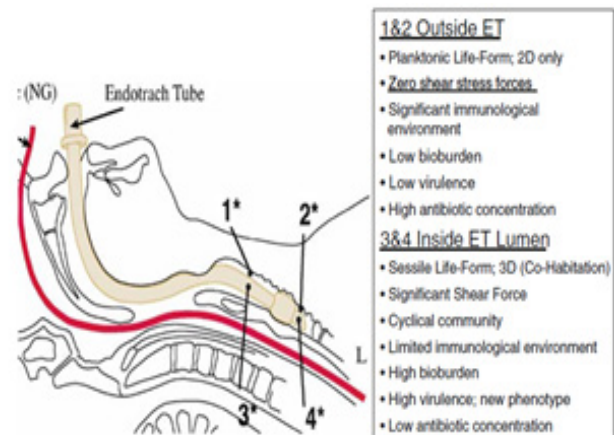
Fernandez JF et al, menjelaskan perjalanan penyakit VAP akibat mikroaspirasi dari oral maupun isi lambung dan pembentukan biofilm pada *endotracheal tube* (ETT).²¹ ETT yang tidak memiliki antibiofilm, merupakan tempat yang baik untuk kolonisasi mikroorganisme, sehingga mikroorganisme di lapisan ETT dapat mudah bermigrasi menuju sistem respirasi bawah. (Gambar 4)



Gambar 4. Mekanisme Ventilator-Endotracheal-Lung (VEL).^{20,22}

Teori ini disebut "*Double Hit Hypothesis*", yaitu adanya dua jenis kumpulan mikroorganisme, yaitu flora normal dan flora pada ETT.^{20,22} Pasien yang terpasang ETT memiliki risiko terinfeksi akibat kuman patogen di intralumen ETT, sulitnya penetrasi antibiotik, virulensi yang tinggi (Gambar 5).

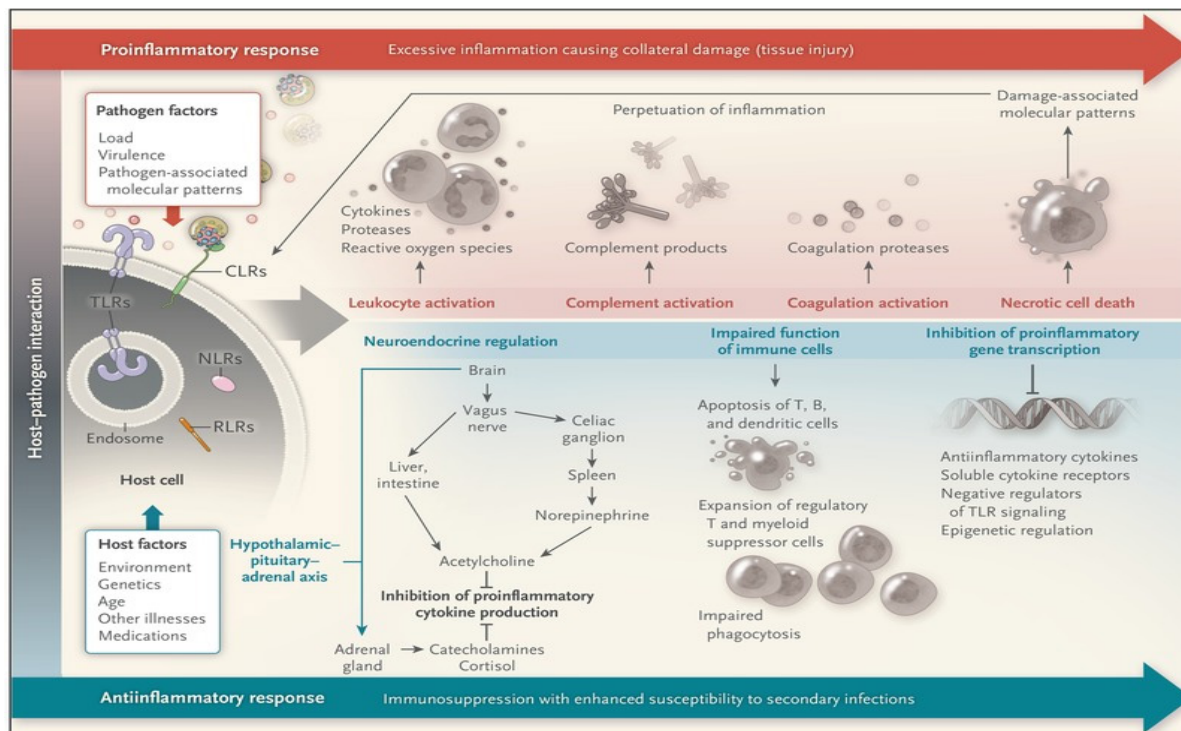
Mikroaspirasi *S. mutans* dari plak dental merupakan salah satu faktor risiko kolonisasi pada ETT. Kolonisasi kedua terbanyak berupa *C. albicans* dan *P. aeruginosa*.^{3,6} Bahan lumen ETT dengan antibiofilm, dapat mencegah infeksi lebih lanjut, adanya efek imunologi dan antimikroba.^{20,22}



Gambar 5. Patofisiologi Ventilator Associated Pneumonia.^{20,23}

Sepsis

Raghuram A, et al, menemukan bahwa, sepsis adalah komplikasi terbanyak pada pasien VAP, akibat kuman patogen methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA).²⁴ Peran respon host pada proses infeksi, berupa adanya respon pro inflamasi (panah merah di atas) dan respon immunosupresif terhadap anti inflamasi (panah biru di bawah). Respon imun pada host dipengaruhi oleh (faktor genetik, usia, komorbid, pengobatan) dan faktor patogen (mikrobal load dan virulensi).^{20,25} Respon inflamasi diinduksi oleh adanya interaksi antara molekul yang berasal dari patogen dengan ekspresi pengenalan yang dimiliki oleh host terhadap molekul patogen tersebut di permukaan sel (Toll-like receptors [TLRs] dan C-type lectin receptor [CLRs]), yang berada di dalam endosome (TLRs), atau di dalam sitoplasmik terdapat Retinoic acid inducible gene-1 like receptors [RLRs] dan Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors [NLRs]).²⁵ Dampak dari aktivasi inflamasi ini menyebabkan gangguan kolateral jaringan dan sel yang akan menjadi nekrosis, sehingga menghasilkan molekul asing yang berasal dari sel yang telah nekrosis disebut "danger molecule".²⁶ Proses ini akan berlangsung terus menerus selama adanya inflamasi yang di induksi oleh molekul patogen pada host. (Gambar 6)



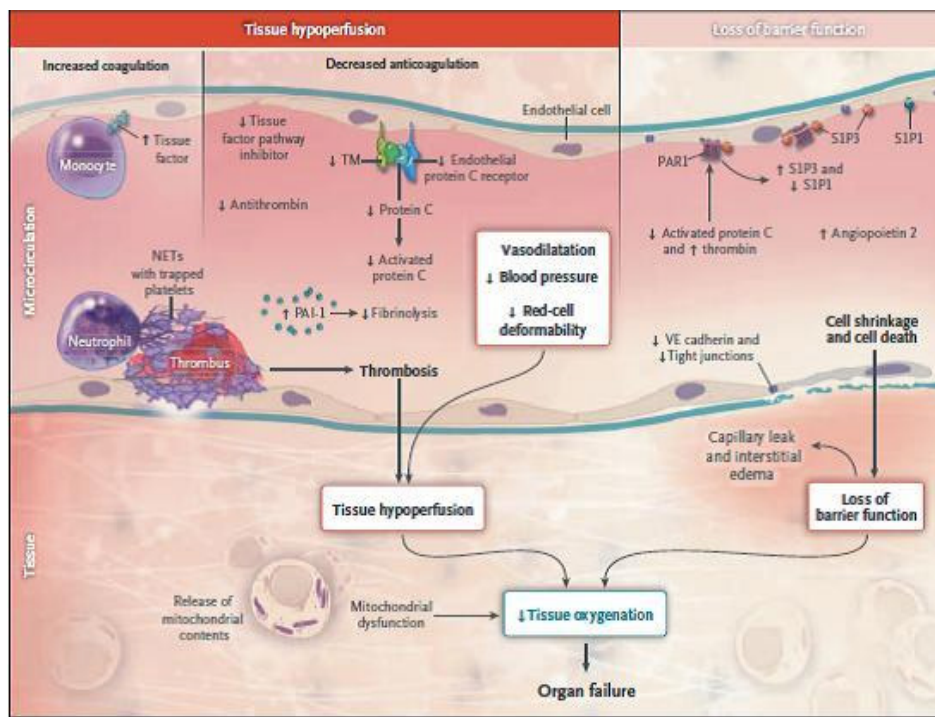
Gambar 6. Respon Host pada Sepsis Berat.²⁴⁻²⁷

Sepsis memiliki hubungan terhadap aktivasi trombosis mikrovaskuler yang diinduksi bersamaan oleh aktivasi koagulasi (diperantarai tissue factor) dan gangguan mekanisme antikoagulasi sehingga terjadi penurunan jalur aktivasi endogen antikoagulan (diperantarai aktivasi protein C, antitrombin, dan jalur inhibitor tissue factor), selain itu adanya gangguan terhadap proses fibrinolisis yang memicu pelepasan plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1).²⁰⁻²⁶ Gangguan terhadap aktivasi protein C menyebabkan penurunan fungsi 2 reseptor endotel antara lain: thrombomodulin (TM) dan reseptor protein C endotel. Pembentukan thrombus menginduksi pelepasan Neutrophil extracellular traps (NETs) dari neutrophil yang telah tidak aktif, Trombus yang terbentuk menyebabkan hipoperfusi tingkat jaringan, yang diperberat adanya vasodilatasi, hipotensi, dan penurunan fungsi sel darah merah.²⁴ Oksigenasi jaringan juga terganggu akibat penurunan fungsi barrier pada endotel seperti kehilangan fungsi vascular endothelial (VE) cadherin, adanya perubahan celah fenestrasi endotel untuk pertukaran oksigen dari endotel menuju sel, meningkatnya kadar angiopoietin 2, dan gangguan keseimbangan kadar sphingosine-1 phosphate receptor 1 (S1P1) dan S1P3 yang ada pada dinding vaskular.^{25,26} Aktivasi S1P3 memiliki peranan sebagai

protease activated receptor 1 (PAR1) yang dapat menurunkan rasio dari aktivasi protein C. Penggunaan oksigen menjadi terganggu pada tingkat subseluler karena adanya gangguan pada mitokondria akibat oksidatif stress tingkat sel (Gambar 7)

Kerusakan Paru Pada Sepsis

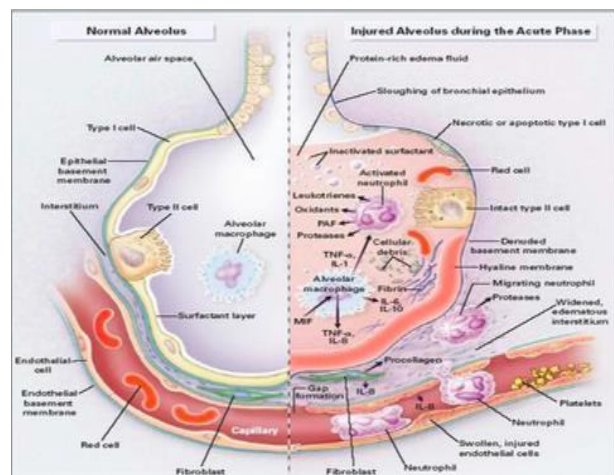
Terdapat dua pembatas antara alveolar dan kapiler yaitu endotel mikrovaskular dan epitel alveolar. Fase akut dari kerusakan paru akut yaitu Acute Lung Injury (ALI) dan sindrom distress pernapasan akut Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) dikarakteristikkan dengan aliran masuk cairan edema kaya protein ke dalam ruang udara sebagai akibat dari peningkatan permeabilitas pembatas alveolar-kapiler.²⁵ Derajat kerusakan epitel alveolar merupakan prediktor penting dari prognosis. Epitelium alveolar normal terdiri atas dua tipe sel. Sel tipe I meliputi 90% area permukaan alveolar dan mudah cedera.²⁶ Sel tipe II meliputi 10% sisanya dan lebih tahan terhadap cedera; fungsi kedua sel termasuk menghasilkan surfaktan, transpor ion dan proliferasi serta diferensiasi menjadi sel tipe I setelah kerusakan terjadi.²⁷ Kehilangan integritas epitel pada ALI dan ARDS mempunyai beberapa aki-



Gambar 7. Mekanisme Gagal Organ pada Sepsis Berat dan Disfungsi Endotel Vascular dan Mitokondria.²⁴

bat. Pertama, pada keadaan normal, pembatas epitelial lebih kurang permeabel dibandingkan dengan pembatas endotel.²⁶ Oleh karenanya, kerusakan epitel dapat berkontribusi terhadap edema alveolar. Kedua, kehilangan integritas epitel dan kerusakan sel tipe II mengganggu transpor cairan epitel normal, mengganggu pengeluaran cairan edema dari ruang alveolar. Ketiga, kerusakan sel tipe II menurunkan produksi dan perputaran surfaktan. Keempat, kehilangan pembatas epitel dapat menyebabkan syok sepsis pada pasien dengan pneumonia bakterial. Pada akhirnya bila kerusakan terhadap epitel alveolar berat, perbaikan epitel yang tidak teratur ataupun tidak adekuat dapat menyebabkan terjadinya fibrosis.²⁷

Penelitian klinis dan eksperimental telah memberikan bukti adanya kerusakan yang diperantarai neutrofil pada ALI dan ARDS.²⁸ Penelitian histologik dari spesimen paru yang diperoleh pada awal kelainan menunjukkan akumulasi nyata neutrofil. Neutrofil mendominasi komponen selular cairan edema pulmonal dan lavase bronkoalveolar yang diperoleh pada pasien.^{27,28} Beberapa mekanisme sekuestrasi dan aktivasi neutrofil dan kerusakan paru terkait neutrofil. (Gambar 8)



Gambar 8. Alveolus Normal (sisi kiri) dan Alveolus Cedera pada Fase Akut ALI dan ARDS (sisi kanan).¹⁵

Pada fase akut (sisi kanan) terdapat peluruhan sel epitel bronkial dan alveolar, dengan disertai pembentukan membran hialin kaya protein pada membran basalis.^{29,30} Neutrofil menempel pada endotel kapiler yang cedera dan bergerak melalui intestisium ke rongga udara, yang dipenuhi oleh cairan edema kaya protein. Pada rongga udara, makrofag alveolar mengeluarkan sitokin, interleukin-1, 6, 8 dan 10 (IL-1,6,8,10) dan tumor nekrosis factor- alfa (TNF α), yang bekerja lokal untuk merangsang kemotaksis dan mengaktiva-

si netrofil.^{27,30} Makrofag juga mensekresi sitokin lainnya, termasuk interleukin 1,6 dan 10.17 Interleukin-1 juga dapat menstimulasi produksi matriks ekstraselular melalui fibroblast. Netrofil dapat melepaskan oksidan, protease, leukotriens dan molekul proinflamatorik lainnya, seperti faktor aktivasi trombosit (PAF).^{27,31} Beberapa mediator anti-inflamatorik juga terdapat pada alveolar, termasuk antagonis reseptor interleukin-1, reseptor faktor nekrosis tumor solubel, autoantibodi terhadap interleukin-8 dan sitokin-sitokin seperti interleukin-10 dan 11.³¹ Masuknya cairan edema kaya protein ke dalam alveolus akan terjadi inaktivasi surfaktan.^{25,29}

Pencegahan VAP



Gambar 9. Hubungan antara Terapi dan Intervensi untuk Mengurangi Risiko VAP akibat Penggunaan Ventilator.^{20,22}

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.¹⁴ Selain itu juga peranan mobilisasi, posisi tubuh yang terlentang, kedalaman saat bernafas, frekuensi menelan, kemampuan batuk, posisi kepala (head up) 30 derajat.¹⁶ Thomas JG et al menambahkan bahwa, penatalaksanaan kasus gawat darurat tidak dapat hanya terapi, melainkan selalu ada intervensi yang diperlukan pada pasien, setiap tindakan perlu diperhatikan hygiene dan sterilisasi alat, misalnya tindakan pemasangan ETT harus memperhatikan perawatan mulut. (Gambar 9)

Ringkasan

Sepsis merupakan suatu keadaan disfungsi organ

yang mengancam jiwa, akibat disregulasi respon host terhadap infeksi. Salah satu penyebab sepsis yang terjadi pada pasien dengan perawatan di Intensive Care Unit (ICU) adalah Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). Adanya beberapa peranan penting terhadap patogenesis VAP, antara lain Na⁺-K⁺-Cl⁻ transporter-1 (NKCC1), mikroaspirasi, alat endotracheal tube tanpa memiliki bahan anti biofilm, sehingga dapat menjadi media yang baik bagi mikroorganisme oral untuk dapat bermultiplikasi dan resisten terhadap antibiotik melalui sistem pertahanan biofilm yang dibentuk oleh kuman patogen, dan dapat berkembang menjadi sepsis.

Daftar Pustaka

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017 Mar 1;43(3):304-77.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
3. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia nosocomial. Pedoman diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia. PDPI 2003:1-15.
4. Guntupalli K, Dean N, Morris PE, Bandi V, Margolis B, Rivers E, et al. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Talactoferrin in Patients With Severe Sepsis. *Critical care medicine*. 2013 Mar 1;41(3):706-16.
5. Eida M, Nasser M, El-Maraghy N, Azab K. Pattern of hospital-acquired pneumonia in Intensive Care Unit of Suez Canal University Hospital. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015 Jul 1;64(3):625-31.
6. Saragih RJ, Amin Z, Sedono R, Pitoyo CW, Rumende CM. Prediktor mortalitas pasien dengan ventilator-associated pneumonia di RS Cipto Mangunkusumo. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2014 Mar 12.
7. Torres A. Clinical management of bacterial pneumonia. *Springer* 2015:1-23
8. 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.
9. 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*. 2014 Jan 1;42(1):38-42.
10. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Jul 14;63(5):e61-111.

11. Russell 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 Mar 1;92(3):273-9.
12. 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. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2008;19(1):19-53.
13. Mohanty D, Nayak MK, Raut K, Routray SS, Mishra D. Ventilator Associated Pneumonia in a ICU of a tertiary care Hospital in India. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia*. 2016;3(2):139-43.
14. Komiya K, Ishii H, Kadota JI. Healthcare-associated pneumonia and aspiration pneumonia. *Aging and disease*. 2015 Feb;6(1):27.
15. Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surgical Clinics of North America*. 2009 Apr 1;89(2):439-61.
16. Ewan V, Hellyer T, Newton J, Simpson J. New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. *Age and ageing*. 2017 Feb 27;46(3):352-8.
17. Di Pasquale M, Aliberti S, Mantero M, Bianchini S, Blasi F. Non-intensive care unit acquired pneumonia: a new clinical entity?. *International journal of molecular sciences*. 2016 Feb 25;17(3):287.
18. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical care*. 2014 Apr;18(2):208.
19. Makris D, Desrousseaux B, Zakynthinos E, Durocher A, Nseir S. The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiratory medicine*. 2011 Jul 1;105(7):1022-9.
20. Matthay MA, Su X. Pulmonary barriers to pneumonia and sepsis. *Nature medicine*. 2007 Jul;13(7):780.
21. Fernandez JF, Levine SM, Restrepo MI. Technologic advances in endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2012 Jul 1;142(1):231-8.
22. Thomas JG, Corum L, Miller K. *Biofilms and ventilation*. Springer 2008:1-33.
23. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, Kollef MH. Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011 Aug 1;15(8):e545-50.
24. Raghuram A, Gnoni M, Wiemken TL, Beavin L, Ramirez JA, Arnold FW, et al. Sepsis in Patients with Ventilator Associated Pneumonia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Incidence and Impact on Clinical outcomes. *The University of Louisville Journal of Respiratory Infections*. 2017;1(3):3.
25. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
26. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Critical care*. 2009 Feb;13(1):120.
27. Silva E, Passos RD, Ferri MB, Figueiredo LF. Sepsis: from bench to bedside. *Clinics*. 2008;63(1):110-20.
28. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss medical weekly*. 2008 Nov 1;138(43):629.
29. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunology*. 2008 Oct;8(10):776.
30. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):793-802.
31. Delinger RP, Levy MM, Rhodes A, Beale R, Osborn T. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *CCM Journal* 2013 Feb;21(2):580-637.

