

KARYA TULIS ILMIAH

**TINGKAT MORTALITAS VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA
DENGAN KOMORBIDITAS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS
DI ICU RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT**

Diajukan sebagai syarat meraih gelar
sarjana pada Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram



Oleh:

Putu Diwyandaani Priyahita

H1A020090

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MATARAM

MATARAM

2023

**TINGKAT MORTALITAS VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA
DENGAN KOMORBIDITAS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS
DI ICU RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT**

Putu Diwyandaani Priyahita, Metta Octora, Bayu Tirta Dirja
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

e-mail: hitawork.1@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram

Informasi Naskah

Jumlah tabel	6
Jumlah gambar	0

ABSTRAK
TINGKAT MORTALITAS VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA
DENGAN KOMORBIDITAS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS
DI ICU RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT

Putu Diwyandaani Priyahita, Metta Octora, Bayu Tirta Dirja

Latar Belakang : *Ventilator-Associated Pneumonia* merupakan pneumonia yang muncul pada pasien setelah setidaknya 48 jam penggunaan ventilator mekanik. *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP) sering terjadi di *Intensive Care Unit* (ICU) dan merupakan penyebab infeksi tertinggi kedua di ICU. Salah satu faktor penyulit dari VAP adalah Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK). Beberapa studi menyatakan bahwa PPOK memiliki pengaruh terhadap kejadian VAP yang sering kali diketahui berdampak pada tingkat mortalitas VAP.

Tujuan : Menganalisa mortalitas, prevalensi, karakteristik beserta pola patogen Pasien VAP di ICU RSUD Provinsi NTB

Desain penelitian : Penelitian retrospektif menggunakan data sekunder. Metode pengambilan sampel menggunakan *Purposive sampling* dengan jumlah total sampel yang diinklusi adalah 46 dan didapatkan 30 isolat. Instrumen penelitian menggunakan data rekam medik di ICU RSUD Provinsi NTB. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Hasil penelitian : Prevalensi pasien VAP pada populasi usia dewasa dan lanjut usia adalah 27,4% dengan tingkat mortalitas 90,4%. Pasien VAP didominasi usia lanjut (>45 tahun) (76,1%), laki-laki (25,5%), dengan indikasi admisi ICU paling banyak adalah penyakit ekstrapulmoner (87%) dan pasien meninggal (93,4%). Sementara jumlah pasien PPOK yang mengalami VAP adalah 1 sampel (2,2%). antibiotik dengan tingkat resistensi yang cukup rendah terhadap bakteri Gram Negatif adalah Amikasin dan Meropenem, sedangkan antibiotik yang menunjukkan resistensi rendah terhadap Gram positif adalah Trimethprim-Sulfamethoxazole, Vancomycin, Linezolid, Rifampicin, dan Tetracycline.

Kesimpulan : PPOK memiliki korelasi sedang terhadap mortalitas pasien VAP dengan patogen terbanyak yang ditemukan adalah bakteri Gram-negatif *Multi Drug Resistant*.

Kata kunci : ventilator-associated pneumonia, penyakit paru obstruksi kronik, PPOK, mortalitas, antibiotik

ABSTRACT

MORTALITY RATE OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA WITH COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ICU OF TERTIARY REFERRAL HOSPITAL, WEST NUSA TENGGARA

Putu Diwyandaani Priyahita, Metta Octora, Bayu Tirta Dirja

Background: Ventilator-Associated Pneumonia is pneumonia occurs in patients after ≥ 48 hours of using a mechanical ventilator. Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) often occurs in Intensive Care Unit (ICU) and is the second leading cause of infection in ICU. One of complicating factors of VAP is Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Several studies state that COPD effect the incidence and mortality rate of VAP.

Objective: To analyze the mortality, prevalence, characteristics and patterns of pathogens of VAP

Research design: Retrospective study using secondary data. The sampling method used purposive sampling with a total number of samples included were 46 and 30 isolates were obtained. The research instrument used was medical record data in the ICU of RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. The research results are presented in the form of tables, graphs and analyze using Statistical Program for Social Science.

Results: The prevalence of VAP patients in the adult and elderly population is 27.4% with a mortality rate of 90.4%. VAP patients were predominantly elderly (>45 years) (76.1%), male (25.5%), with the most indications for ICU admission being extrapulmonary disease (87%) and the mortality rate is 93.4%. While the number of COPD patients who experienced VAP was 2.2%. Antibiotics with relatively low to Gram-negative bacteria are Amikacin and Meropenem, while to Gram-positive are Trimethprim-Sulfamethoxazole, Vancomycin, Linezolid, Rifampicin, and Tetracycline.

Conclusion : COPD has a moderate correlation to the mortality of VAP patients with the most pathogens found being Gram-negative Multi Drug Resistant bacteria.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, mortality, antibiotics

PENDAHULUAN

Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) sampai saat ini masih merupakan penyebab kematian kedua di *Intensive Care Unit* (ICU) (Charles *et al.*, 2014). *International Nosocomial Infection Control* (INICC) menyatakan bahwa prevalensi VAP berada di antara 13–51 per 1,000 hari ventilasi. *Ventilator Associated-Pneumonia* adalah jenis pneumonia nosokomial yang muncul ≥ 48 jam setelah dilakukan intubasi dengan ventilator mekanik, yang biasanya ditandai dengan munculnya demam, takikardi, leukositosis dan infiltrat pada paru². *Ventilator Associated-Pneumonia* sering dikaitkan tatalaksana dalam penanganan kasus emergensi atau yang melibatkan gangguan sisten pernapasan.

Berdasarkan data tahun 2003-2012, rumah sakit tipe A di Indonesia yaitu RS Cipto Mangunkusumo didapatkan angka mortalitas VAP adalah 57,2 %³. Angka tersebut dikaitkan dengan durasi penggunaan ventilator mekanik dan jenis kuman yang ditemukan³. VAP dikaitkan dengan peningkatan lama tinggal di unit perawatan intensif sebesar 10 hari dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa VAP. Pasien dengan VAP mengalami banyak komplikasi seperti sepsis berat, syok septik, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), atelektasis, dan infeksi dengan organisme MDR, yang dapat meningkatkan biaya, morbiditas, dan mortalitas. VAP dikaitkan dengan biaya perawatan yang tinggi, lama rawat di rumah sakit, dan tingkat kematian yang tinggi, terutama yang disebabkan oleh patogen berisiko tinggi.

Ventilator-Associated Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai jenis patogen, mulai dari bakteri, jamur, dan virus. Mayoritas VAP disebabkan oleh bakteri, dengan beberapa jenis bakteri lebih umum daripada yang lain. Beberapa jenis bakteri yang sering ditemukan dalam kasus VAP meliputi *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*⁴. Beberapa jenis bakteri ini dikenal sebagai patogen nosokomial yang resisten terhadap antibiotik, sehingga pengobatan VAP menjadi lebih sulit dan terkadang memerlukan penggunaan antibiotik yang lebih kuat⁵.

Penelitian oleh Nair dan Niederman (2015) juga didapatkan bahwa durasi penggunaan ventilator mekanik, usia, dan penyakit komorbid memiliki hubungan dengan kejadian VAP, termasuk Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Penyakit Paru Obstruktif Kronik dapat menjadi penyulit pada VAP karena beberapa faktor berikut, antara lain: usia lanjut, kolonisasi saluran udara bagian bawah, penghambatan fungsi mukosiliar karena merokok, ketidakmampuan untuk batuk yang efektif karena obstruksi aliran udara, serta efek supresi kortikosteroid (Pham, Brochard and Slutsky, 2017). Pasien dengan PPOK memiliki perubahan struktural pada saluran napas dan jaringan paru-paru, yang

meningkatkan risiko kolonisasi bakteri dan infeksi. Selain itu, PPOK dapat menyebabkan kegagalan pernapasan, yang memerlukan ventilasi mekanik, yang pada gilirannya meningkatkan risiko terjadinya VAP. Penelitian yang membahas tentang tingkat mortalitas atau *survival rate* pasien VAP disertai PPOK belum ada terkhusus di Indonesia. Oleh karena itu, penulis tertarik dalam meneliti mengenai perbedaan tingkat mortalitas pasien VAP dengan PPOK dan tanpa PPOK.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif dengan deskriptif analitik yang menggunakan data sekunder. Penelitian dilaksanakan September 2022 hingga Februari 2023. Pengambilan data berupa rekam medik dilaksanakan pada Oktober s.d. Desember 2022 bertempat di Rumah sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat dengan jumlah sampel sebanyak 46 rekam medik. Populasi penelitian yaitu seluruh pasien di ICU RSUD Provinsi NTB yang menggunakan ventilator mekanik. Sampel penelitian adalah pasien VAP dengan atau tanpa PPOK periode Desember 2018-Maret 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode pengambilan sampel menggunakan *total sampling* dengan jumlah total sampel yang digunakan adalah 46 sampel pasien VAP dan 30 isolat. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu pasien dengan riwayat penggunaan ventilator mekanik ≥ 48 jam, pasien dengan peningkatan suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$ setelah 48 jam penggunaan ventilator mekanik, dan pasien dengan leukosit $> 12.000/\mu\text{l}$. Data dalam penelitian ini diolah menggunakan aplikasi IBM SPSS. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien pneumonia (CAP/HCAP) sebelum penggunaan ventilator mekanik, pasien memiliki sepsis sebelum 48 jam penggunaan ventilator mekanik, atau pasien yang menggunakan ventilator mekanik namun tidak tercatat pada rekam medik. Variabel independent pada penelitian ini adalah VAP dengan dan tanpa PPOK sedangkan variabel dependen pada penelitian ini adalah tingkat mortalitas pasien VAP dengan dan tanpa PPOK.

Penelitian diawali dengan mengumpulkan rekam medik pasien ICU RSUD Provinsi NTB yang menggunakan ventilator mekanik periode Desember 2018-Maret 2020. Data rekam medik tersebut dipilih yang sesuai sampel yaitu pasien yang mengidap VAP berdasarkan Skor CPIS. Data sesuai sampel akan dipilah berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang sudah dipilah kemudian dikelompokkan menjadi dua yaitu kelompok PPOK dan kelompok tanpa PPOK, kemudian dianalisa karakteristik pasien dan pola kuman penyebab yang ditemukan pada kultur. Data penelitian didapatkan dari rekam medik pasien ICU RSUD PROVINSI NTB tahun selama periode Januari 2018-Maret 2020. Dari data tersebut, kemudian dipilah data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Data ini kemudian dibedakan berdasarkan kejadian PPOK.

Selanjutnya, akan dilakukan pengelompokan data berdasarkan karakteristik pasien, gambaran jenis bakteri terbanyak dan tersedikit yang ditemukan, serta dinilai prognosis pasien. Data yang telah diperoleh kemudian akan dimasukkan dan diolah dengan menggunakan software berbasis komputer. Pengolahan data dengan uji statistic menggunakan table 2x2 Chi-Square test dan uji korelasi kontingensi.

HASIL

Sejumlah 46 sampel data yang didapatkan diolah menjadi beberapa tabel yaitu berdasarkan karakteristik pasien baik secara umum maupun terkait dengan ventilator mekanik, distribusi patogen, uji kepekaan antibiotic dalam bentuk antibiogram dan tabulasi hasil uji analisis variabel yang diujikan.

Tabel 1. Data Karakteristik Pasien VAP Periode Januari 2018-Maret 2020

Kategori	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Indikasi Admisi ICU		
Ekstrapulmoner	40	86,95
Intrapulmoner	6	13,04
Usia (tahun)		
26-45	11	23,91
>45	35	76,08
Jenis kelamin		
Laki-laki	25	54,34
Perempuan	21	45,65
PPOK		
PPOK	1	2,17
Tanpa PPOK	45	97,82
Mortalitas		
Hidup	3	6,52
Meninggal	43	93,47
Indikasi Penggunaan Ventilator Mekanik		
Pasca Operasi Mayor	33	71,73
Gagal napas	10	21,74
Edema paru	3	6,52
Durasi Penggunaan Ventilator Mekanik (jam)		
48-120	11	23,91
>120-192	19	41,30
>192	16	34,78
Patogen		
Bakteri Gram Positif	2	6,07
Bakteri Gram Negatif	30	90,90
Jamur	1	3,03
Tidak ditemukan hasil kultur	18	

Distribusi karakteristik pasien VAP di ICU RSUD Provinsi pada periode Januari 2018-Maret 2020 (Tabel 1), didapatkan pasien yang didagnosis VAP paling banyak ditemukan pada pasien usia lanjut (>45 tahun) (76,1%), laki-laki sebanyak (25,5%), dengan indikasi admisi ICU paling banyak adalah penyakit ekstrapulmoner (87%) dan pasien meninggal sejumlah 43 sampel (93,4%). Sementara jumlah pasien PPOK yang mengalami VAP adalah 1 sampel (2,2%).

Indikasi penggunaan ventilator mekanik banyak ditemukan pada pasien

pasca operasi mayor atau dengan pemakaian sedasi sebanyak 33 sampel (71,8%), dengan durasi penggunaan yaitu >120-192 jam sebanyak 19 sampel (41,3%). Sementara patogen terbanyak yang ditemukan pada hasil kultur pasien adalah bakteri Gram Negatif sebanyak 91,0%. Pada penelitian ini juga jamur sebanyak 1 isolat yaitu *Candida albicans* (3,0%). Suhu rata-rata pasien VAP setelah 48 jam pertama penggunaan adalah 38,6°C (range 35,6-40,5°C).

Tabel 2. Suhu Pasien VAP Periode Januari 2018-Maret 2020

Suhu	Rata-rata	range
<24 Jam	37,2	35,5-39,0
24-48 jam	37,6	36,0-39,6
>48 jam	38,6	35,6-40,5


Berdasarkan Tabel 3 isolat kuman paling banyak yang ditemukan adalah bakteri Gram negative sebanyak 30 isolat (93,75%), sedangkan bakteri Gram positif yang ditemukan sebanyak 2 isolat (6,25%). Pada kasus dengan bakteri Gram negative, pasien diberikan antibiotik Amikasin atau Meropenem dan pada bakteri Gram positif diberikan Meropenem. Pada penelitian ini juga ditemukan 1 isolate jamur yaitu *Candida albicans* yang diberikan antibiotik Fluconazole.

Tabel 3. Distribusi Isolat Patogen Pasien VAP

Patogen	Jumlah Isolat n (%)	Antibiotik
Gram Negatif		Meropenem, Amikasin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16 (50)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3,12)	
<i>Escherichia coli</i>	1 (3,12)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6,25)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (28,12)	
Gram Positif		Meropenem
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (6,25)	
Jamur		Fluconazole
<i>Candida albicans</i>	1 (3,12)	

Pola distribusi kuman pada pasien VAP pada tabel 3 menunjukkan bahwa bakteri negatif yaitu *Acinetobacter baumannii*. Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik disajikan pada tabel 4 dengan warna merah gelap menyimbolkan resisten, kuning intermediet dan putih berarti tidak diujikan atau menyimbolkan sensitif.

Tabel 4. Pola Kepekaan Kuman pada Pasien VAP Terhadap Antibiotik



Pola Kepekaan Kuman pada Pasien VAP Terhadap Antibiotik di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat Pada Januari 2018-Maret 2020

Angka di bawah menunjukkan:
Persentase isolat yang peka terhadap antibiotik

	Jumlah isolat	Persentase isolat yang peka terhadap antibiotik																											
		Aminikasin	Ampicillin-Sulbactam	Aztreonam	Amoxicillin	Cefaclorin	Cefepime	Cefoxitin	Ceftazidime	Chloramphenicol	Ciprofloxacin	Ceftazidime	Cefepizone	Cefotaxime	Ertapenem	Gentamicin	Imipenem	Levofloxacin	Linezolid	Meropenem	Nitrofurantoin ²	Oxacillin	Penicillin G	Piperacillin-tazobactam	Rifampicin	Tetracycline	Tobramycin	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Vancomycin
Gram Negatif ¹	<i>Acinetobacter baumannii</i>	16	25	12,5	0	0	0	6,25	0	0	0	0	100	6,25	0	0	25	0	0	93,8	0	0	0	0	0	0	0	2,5	0
	Enterobacteriaceae	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Escherichia coli</i>	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Klebsiella pneumoniae s.s. pneumoniae</i>	2	100	0	0	0	0	0	0	75	0	0	0	0	0	100	50	50	0	0	0	0	50	0	0	0	50	100	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	75	0	33,3	0	0	37,5	0	0	0	11	67	0	0	11	25	11,1	0	93,3	0	0	33,3	0	0	0	50	100	
Gram Positif ²	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	0	50	50	0	100	100	

Tabel 5 menunjukkan hasil analisis uji Chi-Square hubungan PPOK dan Mortalitas pasien VAP. Berdasarkan hasil p-value yang didapatkan setelah dilakukan uji chi-square adalah 0.00 atau <0,05 yang memiliki arti bahwa terdapat terdapat perbedaan yang signifikan antara komorbid PPOK dengan mortalitas pasien VAP. Uji kontingensi korelasi yang dilakukan terhadap kedua variable tersebut didapatkan p-value yaitu 0.00 atau <0,05 yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara keduanya.

Tabel 5. Tabulasi silang hubungan PPOK dengan Mortalitas Pasien VAP

		PPOK		p-value	
		Tidak PPOK	PPOK	Chi-Square	Contingency- Corelation
Mortalitas	Hidup	1	2	0.000	0.000
	Meninggal	0	43		
Total		1	45		

Pada penelitian ini juga dilakukan uji kontingensi korelasi terhadap sejumlah variabel terkait hubungannya dengan mortalitas VAP. Tabel 6 menjabarkan mengenai hasil uji tersebut.

Tabel 6. Hasil Uji Analitik Karakteristik Pasien dengan Mortalitas VAP

Pengukuran	Mortalitas				Mean (SD)	P value	Differences (95%CI)
	Hidup		Meninggal				
	n	%	n	%			
Usia					53,72(13,65)	0,315	49,66-57,77
26-45 tahun	0	0	11	100			
>45 tahun	3	9,38	32	91,4			
Jenis Kelamin						0,101	
Laki-laki	3	12	22	88			
Perempuan	0	0	21	100			
Indikasi Admisi ICU						0,28	
Ekstrapulmoner	2	5	38	95			
Intrapulmoner	1	16,7	5	83,3			
Indikasi Ventilator Mekanik						0,811	
Pasca Operasi/Sedasi	2	6,06	31	93,9			
Gagal Napas	1	10	9	90			
Edema Paru	0	0	3	100			
Durasi Ventilator Mekanik					329,26(440,87)	0,304	198,33-460,18
48-120 jam	1	9,09	10	90,9			
>120-192 jam	0	0	19	100			
>192 jam	2	12,5	14	87,5			
Patogen						0,927	
Bakteri Gram Positif	0	0	2	100			
Bakteri Gram Negatif	1	5,56	17	94,4			
Jamur	0	0	1	100			
Polymicrobial	0	0	5	100			
Tidak ada	2	1,67	118	98,3			

PEMBAHASAN

Tingkat kejadian VAP di ICU RSUD Provinsi NTB periode Januari 2018-Maret 2019 pada populasi usia >25 tahun adalah 35,1%. Berdasarkan data tersebut, diketahui angka kejadian VAP adalah 23,1% dan tingkat mortalitas penggunaan ventilator mekanik ≥ 48 jam adalah 90,4 persen. Uji statistik yang dilakukan antara pasien VAP dengan/tanpa PPOK terhadap tingkat mortalitas menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan. Namun jumlah sampel VAP dengan PPOK yang terlalu kecil menyebabkan hasil uji statistik ini mungkin tidak bisa diandalkan. Penyakit paru obstruktif kronik merupakan salah satu faktor risiko VAP, utamanya berdampak pada tingkat keparahan VAP. Pasien dengan PPOK yang memerlukan ventilator untuk membantu bernapas mungkin memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami VAP karena saluran udara mereka yang sempit dapat

menyebabkan penumpukan lendir dan meningkatkan risiko infeksi. Metanalisis yang dilakukan pada beberapa studi mengenai pengaruh PPOK terhadap VAP menyatakan bahwa PPOK dapat meningkatkan lama rawat ICU dan mortalitas pasien (Yin dan Liu, 2020). Penyakit ini juga merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan infeksi saluran pernapasan bawah nosokomial, akibat melemahnya sistem kekebalan pasien sebagai akibat dari penggunaan kortikosteroid dalam jangka panjang dan menurunnya aktivitas pengeluaran mikroba atau patogen⁸. Eksaserbasi dan infeksi pada pasien PPOK juga seringkali mengharuskan pasien PPOK untuk menjalani rawat inap di rumah sakit dan memerlukan ventilasi⁹. Penyebab utama kematian pada pasien VAP dengan PPOK diduga adalah keparahan PPOK yang sudah ada sebelumnya. PPOK menyebabkan kerusakan pada jaringan paru-paru dan memperburuk kondisi pasien yang sudah melemah. PPOK juga dapat memperburuk pernapasan dan memperlambat pemulihan dari infeksi VAP.

Data pasien ICU dari Desember 2018-Maret 2020 menunjukkan bahwa pasien VAP didominasi oleh pasien dengan jenis kelamin laki-laki (54,4%). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sharpe *et al* dengan angka kejadian VAP pada laki-laki 79% (n= 676) dan perempuan 12% (n=178)¹⁰. Penelitian oleh Maebed *et al* juga didapatkan pasien VAP berjenis kelamin laki-laki (n = 37; 61.6%) lebih mendominasi daripada pasien perempuan (n=23; 38.3%) Namun hasil tersebut bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Nancy *et al* dengan angka kejadian VAP pada laki-laki sebanyak 47,8% dan pada perempuan sebanyak 52,2%¹¹. Berdasarkan kepustakaan, diketahui bahwa jenis kelamin mungkin memiliki pengaruh terhadap kejadian VAP. Penelitian oleh Sharpe *et al* juga menyebutkan bahwa laki-laki lebih cenderung mengalami VAP namun perempuan memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi¹⁰.

Pasien lanjut usia (>45 tahun) juga ditemukan lebih banyak daripada pasien dewasa (26-45 tahun) yaitu 76,1% dan 23,9%. Berdasarkan hasil penelitian dan kepustakaan, usia lanjut jauh lebih berisiko mengalami VAP. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Nancy *et al* yang mengatakan bahwa pasien usia ≥ 60 tahun memiliki risiko jauh lebih tinggi mengalami VAP daripada usia <60 tahun¹¹. Penelitian oleh Khayati *et al* juga menunjukkan bahwa pasien >60 tahun memiliki risiko VAP di ICU lebih tinggi dibandingkan pasien dewasa. Hal tersebut

berkaitan dengan terjadinya penurunan fungsi imun dan regenerasi yang melambat pada pasien usia lanjut sehingga lebih berisiko dan rentan terhadap berbagai penyakit¹².

Admisi ICU diagnosis ekstrapulmoner atau non-paru (n=40; 87%) diketahui lebih cenderung mengalami VAP dibandingkan admisi ICU diagnosis intrapulmoner (n=6; 13%). Hal ini diduga berkaitan dengan tingginya angka kejadian trauma dan pasca operasi mayor yang perlu menggunakan ventilator mekanik. Penelitian oleh Meagher *et al* mengenai efek penggunaan ventilator mekanik terhadap pasien trauma menunjukkan angka kejadian VAP yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa trauma atau pasca operasi mayor¹³⁻¹⁵. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian oleh Susanti *et al* di ICU RS Islam Ibu Sina, dari 30 sampel ada sebanyak 21 orang (70%) dengan jenis penyakit bukan penyakit paru¹⁶.

Karakteristik Pasien terkait Ventilator Mekanik

Indikasi penggunaan ventilator mekanik pada penelitian ini didominasi “pasca operasi mayor atau untuk pemulihan sedasi atau anestesi”(n=33; 71,8%), diikuti dengan gagal napas secara umum (n=10; 21,7%) dan edema paru akibat infeksi (n=3; 6,5%). Hal tersebut diketahui karena sebagian besar pasien ICU merupakan pasien tidak sadar pasca-anestesi atau memang sejak awal sudah mengalami penurunan hingga kehilangan kesadaran dan dalam kondisi kritis. Indikasi pemasangan ventilator mekanik antara lain adalah perlindungan terhadap pasien dengan penurunan kesadaran (akibat trauma kepala, stroke, overdosis obat, anestesia), gagal napas hiperkapnia akibat gangguan pada jalan napas, dinding dada atau penyakit otot respirasi, gagal napas hipoksemia, atau gagal sirkulasi, yang mana sedasi dan ventilator mekanik dapat menurunkan usaha napas oksigen dan ketergantungan pasien terhadap ventilator dapat timbul apabila sedasi diberikan dalam waktu yang lama sebagai respon fisiologis bernafas yang menurun¹⁷. Salah satu penggunaan ventilator mekanik yang paling sering adalah untuk manajemen pasien pasca operasi sedang memulih dari anestesi dan obat-obatan¹⁸.

Durasi penggunaan ventilator mekanik pada penelitian ini bervariasi dengan durasi yang memiliki insidensi VAP terbanyak adalah >120-192 jam (n=19; 41,3%), diikuti dengan >192 jam (n=16; 34,8%) dan 48-120 jam (n=11; 23,9%).

Penelitian oleh Alfaray *et al* di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang juga didapatkan hasil serupa yaitu pasien dengan durasi ventilator mekanik >5 hari atau >120 jam memiliki 3,386 kali lebih berisiko menderita VAP dibanding pasien yang menggunakan ventilator selama 2-5 hari (48-120 jam)¹⁹. Namun durasi penggunaan ventilator mekanik pada penelitian ini berisiko bias karena mortalitas ICU dan dinyatakan keluar dari ICU menjadi perancu (pasien dengan severitas penyakit yang tinggi mungkin memiliki masa rawat inap yang pendek karena kematian dini) sehingga pada penelitian ini tidak dapat dinyatakan bahwa durasi penggunaan ventilator mekanik berpengaruh terhadap kejadian VAP.

Data suhu pasien pada penelitian ini digunakan sebagai salah satu kriteria inklusi VAP. Data menunjukkan rata-rata suhu pasien yang menggunakan ventilator mekanik pada <24 jam pertama adalah 37,2°C (range 35,5°C - 39,0°C), pada 24-48 jam 37,6°C (range 36,0°C - 39,6 °C) dan rerata suhu pada >48 jam adalah 38,6°C (range 35,6 °C - 40,5 °C). Peningkatan suhu tubuh ≥ 38 °C atau $\leq 35,0$ °C pada ≥ 48 jam penggunaan ventilator mekanik merupakan salah satu kriteria VAP sesuai dengan skor CPIS.

Pola Kuman yang Ditemukan pada Pasien *Ventilator-Associated Pneumonia*

Total isolat yang didapatkan adalah 32 isolat yang terdiri atas 2 isolat bakteri Gram Positif, 29 isolat bakteri Gram Negatif dan 1 isolat Fungi. Bakteri Gram Positif yang ditemukan teridentifikasi sebagai *Staphylococcus haemolyticus*. Sedangkan bakteri Gram Negatif terbanyak yang ditemukan adalah *Acinetobacter baumannii* (n=16), diikuti dengan *Pseudomonas aeruginosa* (n=9), *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Enterobacter cloacae* (n=1) dan *Escherichia coli* (n=1) . Hasil serupa ditemukan pada penelitian oleh Jundi *et al* di ICU RSU Dr. Hasan Sadikin yang menunjukkan bahwa bakteri terbanyak yang ditemukan adalah *Acinetobacter baumannii* (n=18; 41,9%), diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa* (n=8; 18,6%) dan *Klebsiella pneumoniae* (n=7; 16,9%)²⁰. Penelitian oleh Wahyuni *et al* di ICU RSUP H. Adam Malik Medan juga menegaskan bahwa bakteri *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri penyebab VAP yang paling banyak dijumpai pada pasien VAP (39,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (21,4%), dan *Escherichia coli* (14,2%)²¹.

Bakteri Gram Positif yang ditemukan pada penelitian ini adalah *Staphylococcus haemolyticus* (n=2). *Coagulase-negative staphylococci* (CoNS)

seperti *Staphylococcus haemolyticus* merupakan flora normal yang ditemukan di kulit. Penelitian pada tikus imunokompeten yang bernapas spontan, inokulasi *S. haemolyticus* menyebabkan infeksi paru yang bergantung pada konsentrasi dan pulih secara spontan dari waktu ke waktu²². *S. haemolyticus* juga menjadi patogen yang sering ditemukan pada alat seperti kateter. Namun belum ditemukan penelitian adekuat lainnya yang menyatakan bahwa *S. haemolyticus* ditemukan pada VAP. Penemuan bakteri ini pada hasil kultur diduga sebagai bakteri kontaminan.

Pola Kepekaan Kuman yang Ditemukan pada Pasien Ventilator-Associated Pneumonia

Berdasarkan Antibiogram yang telah disusun pada penelitian ini, terdapat beberapa bakteri yang tergolong sebagai *multidrug-resistant* (MDR) dan *extensively drug-resistant* (XDR). Bakteri *A. baumannii* sensitif terhadap Cefoperazone-Sulbactam (100%) dan resisten terhadap Amikacin, Ampicillin-Sulbactam, Aztreonam, Amoxicilin, Cefazolin, Cefepime, Cefoxitin, Ceftriaxone, Chloramphenicol, Ciprofloxacin dan Ceftrazidine. Namun, *A. baumannii* ditemukan memiliki tingkat sensitivitas yang cukup tinggi dibandingkan dengan bakteri lain terhadap Meropenem dan Imipenem yaitu 4 dan 5 isolat dari 16 isolat yang ditemukan sehingga dapat disimpulkan bahwa *A. baumannii* di ICU RSUD Provinsi NTB termasuk XDR karena resisten terhadap berbagai antibiotik, namun sensitive terhadap sekurangnya 1 antibiotik yaitu Cefoperazone-Sulbactam. Hasil penelitian oleh Grochowalska *et al* juga menunjukkan bahwa *A. baumannii* cenderung resisten terhadap Ampicillin-Sulbactam, Imipenem, dan Ciprofloxacin²³. Penelitian pada ICU tertiary care hospital di Bangalore, India, juga menunjukkan hasil yang serupa yaitu sejumlah >50% *A. baumannii* resisten terhadap Amikacin, Gentamycin, Tobramycin, Ceftazidime, Ciprofloxacin dan Piperacillin-Tazobactam²⁴. Sensitivitas *A. baumannii* terhadap Cefoperazone-Sulbactam telah dibuktikan pada penelitian di China yang menguji efikasinya terhadap XDR- *A. baumannii*²⁵. Penelitian di ICU RSUD Dr. Soetomo juga menyebutkan bahwa Meropenem cukup sensitive terhadap *A. baumannii*⁴.

Pseudomonas aeruginosa pada penelitian ini ditemukan sensitive terhadap Trimethprim-Sulfamethoxazole (100%), intermediet terhadap Amikacin (75%) dan Ceftrazidine (67%) serta resisten terhadap Aztreonam, Amoxicilin, Cefazolin,

Cefepime, Cefoxitin, Ciprofloxacin, Ertapenem, Gentamicin, Imipenem, Levofloxacin, Meropenem, Piperacillin-tazobactam dan Tobramycin. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa *P. aeruginosa* di ICU RSUD Provinsi NTB termasuk MDR karena resisten terhadap ≥ 3 jenis antibiotik. Penelitian di ICU Dr. Hasan Sadikin Bandung menunjukkan bahwa *P. aeruginosa* cenderung memiliki sensitivitas paling tinggi terhadap Meropenem, namun pada penelitian ini *P. aeruginosa* memiliki tingkat sensitivitas yang rendah terhadap Meropenem (33,3%) apabila dibandingkan dengan antibiotik lainnya²⁰. Antibiotik golongan β -laktam termasuk carbapenem mengandung cincin β -laktam dalam struktur molekulnya. Golongan antibiotik ini mencegah biosintesis dinding sel bakteri dengan menargetkan *penicillin-binding proteins*, enzim yang terlibat dalam sintesis peptidoglikan. Namun bakteri Gram-negatif seperti *P. aeruginosa* memiliki membrane sel yang bertindak sebagai penghalang selektif untuk mencegah penetrasi antibiotik yaitu bilayer asimetris fosfolipid dan lipopolisakarida, tertanam dengan porin dan membentuk saluran protein β -barrel. Selain itu, *P. aeruginosa* menghasilkan enzim hidrolitik β -laktamase yang mampu memutus ikatan amida pada cincin β -laktam sehingga menyebabkan inaktivasi antibiotik β -laktam²⁶. *World Health Organization* (WHO) juga telah mendaftarkan *P. aeruginosa* resisten Carbapenem sebagai salah satu dari tiga spesies bakteri yang sangat membutuhkan antibiotik baru²⁷.

Klebsiella pneumoniae didapatkan sensitive terhadap Amikasin (100%), Gentamisin (100%), Ciprofloxacin (75%), Imipenem (50%), Levofloxacin (50%), Meropenem (50%), Piperacillin-tazobactam (50%) dan Trimethprim-Sulfamethoxazole (50%). Semua *K. pneumoniae* ditemukan sudah resisten terhadap Ampicillin-Sulbactam, Amoxicilin, Cefazolin, Cefepime, dan Cefotaxime. Penelitian oleh Maebed *et al* juga menunjukkan bahwa *K. pneumoniae* cenderung sensitive terhadap golongan antibiotik Aminoglikosida (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin), Fluoroquinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin), dan kombinasi Aminopenicillin/Inhibitor β -Laktamase (Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam)²⁸.

Secara keseluruhan, antibiotik dengan tingkat resistensi yang cukup rendah terhadap bakteri Gram Negatif adalah Amikasin dan Meropenem, sedangkan antibiotik yang menunjukkan resistensi rendah terhadap Gram positif adalah

Trimethprim-Sulfamethoxazole, Vancomycin, Linezolid, Rifampicin, dan Tetracycline.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan beberapa hal. Prevalensi kasus VAP di ICU RSUD Provinsi Nusa Tenggara barat populasi usia >25 tahun pada tahun 2019 adalah 23,1% dengan tingkat mortalitas yaitu 90,4%. Uji analitik menunjukkan bahwa pasien VAP dengan PPOK berpengaruh terhadap tingkat mortalitas secara signifikan dengan korelasi sedang yaitu 0.00 atau <0,05. Pasien VAP di ICU sebagian besar bukan merupakan penyakit paru, dan banyak ditemukan pada pasien usia lanjut (>44 tahun), jenis kelamin laki-laki, dan memiliki riwayat operasi atau pemakaian sedasi. Sejumlah 93,75% kuman yang ditemukan pada pasien VAP adalah bakteri Gram Negatif. Temuan paling banyak secara berurutan adalah *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Eschereria coli*, dan *Enterobacter cloacae*. Bakteri Gram positif yang ditemukan sejumlah 2 isolat yaitu *Staphylococcus haemolyticus*. Sensitivitas terbaik dari semua bakteri Gram negative adalah terhadap antibiotik Amikasin. Namun resisten terhadap bakteri Gram Positif. *Acinetobacter baumannii* menunjukkan sensitifitas terbaik terhadap Cefoperazone-Sulbactam. *Staphylococcus haemolyticus* memiliki sensitifitas terbaik terhadap Trimethprim-Sulfamethoxazole dan Vankomisin.

Penelitian ini berlangsung dengan baik, namun masih terdapat beberapa hal masih perlu diperbaiki. Dalam pencatatan rekam medik, diperlukan suatu sistem pendataan informasi pasien hingga perkembangan kondisi pasien yang terintegrasi, misalnya dengan sistem berbasis digital dan dalam jaringan agar informasi yang lengkap dapat masuk melalui jalur satu pintu dan terorganisir. Monitor evaluasi penggunaan antibiotic di Rumah sakit perlu dilakukan secara berkala dengan memperhatikan antibiogram yang ada di fasilitas Kesehatan terkait dan dilakukan perputaran penggunaan antibiotic agar resistensi dapat dibatasi. Pendidikan dan pelatihan tenaga Kesehatan terkait resistensi antibiotic perlu dilakukan secara berkala untuk menjaga penggunaan antibiotik yang tepat dan rasional hingga dapat menekan angka resistensi. Penelitian selanjutnya mengenai VAP disarankan untuk menggunakan desain penelitian prospektif dengan langsung melakukan pengamatan langsung terhadap pasien VAP di ICU serta diperlukan

penelitian lebih lanjut terkait positivity rate kultur darah pada pasien VAP. Perbandingan tingkat mortalitas dan karakteristik pasien antara pasien VAP dengan PPOK dan pasien VAP tanpa PPOK perlu diukur kembali dengan jumlah pasien PPOK yang lebih adekuat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Charles MVP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 25];7(8):334. Available from: [/pmc/articles/PMC4157153/](#)
2. Charles MVP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 5];7(8):334. Available from: [/pmc/articles/PMC4157153/](#)
3. Saragih RJ, Amin Z, Sedono R, Pitoyo CW, Rumende CM. Prediktor Mortalitas Pasien dengan Ventilator-Associated Pneumonia di RS Cipto Mangunkusumo. *eJournal Kedokt Indones*. 2014;2(2):2–9.
4. Mustikaningtyas MH, Semedi BP, Kuntaman K. Bacterial and Sensitivity Pattern of Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Unit. *Maj Biomorfologi*. 2022;32(1):22.
5. Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure FX, et al. Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *J Clin Virol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Sep 16];91:52–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494435/>
6. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jul 17];92(9):1382–400. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619617303245/fulltext>
7. Yin M, Liu M. Effect of chronic obstructive pulmonary disease combined with ventilator-associated pneumonia on patient outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2023 Apr 7];20(6):1–1. Available from: [/pmc/articles/PMC7664610/](#)
8. Tantucci C, Pini L. Inhaled Corticosteroids in COPD: Trying to Make a Long Story Short. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 7];15:821–9. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368028/>

9. Ahmed SM, Athar M. Mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Apr 7];59(9):589. Available from: [/pmc/articles/PMC4613406/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368028/)
10. Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, Brocker JA, Schroepel TJ, Zarzaur BL, et al. Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: Identifying risk factors for mortality. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 24];77(1):161–5. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2014/07000/Gender_disparity_in_ventilator_associated.26.aspx
11. Nancy C, Irawan D, Andriani F. GAMBARAN KEJADIAN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA PADA PASIEN YANG DIRAWAT DI ICU DAN CVCU RSUD ARIFIN ACHMAD PERIODE JANUARI 2013 s/d AGUSTUS 2014. *Jom FK*. 2015;2(2).
12. Khayati N, Rohana N, Apriana Program Studi Ners STIKES Widya Husada Semarang R, Subali Raya No J, -Semarang K. Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kejadian Ventilator Associated Pneumonia pada Pasienyang Menggunakan Ventilator Mekanik. *J Ners Widya Husada* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2023 Mar 26];4(3):85–94. Available from: <http://journal.uwhs.ac.id/index.php/jners/article/view/321>
13. Meagher AD, Lind M, Senekjian L, Iwuchukwu C, Lynch JB, Cuschieri J, et al. Ventilator-associated events, not ventilator-associated pneumonia, is associated with higher mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Mar 24];87(2):307–14. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2019/08000/Ventilator_associated_events,_not.6.aspx
14. Liu Y, Di Y, Fu S. Risk factors for ventilator-associated pneumonia among patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Front Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Mar 24];11(2):239–46.

Available from: <https://journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-017-0509-8>

15. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Crit Care* [Internet]. 2009 May 22 [cited 2023 Mar 25];13(3):R80. Available from: </pmc/articles/PMC2717444/>
16. Susanti E, Utomo W, Dewi YI. IDENTIFIKASI FAKTOR RESIKO KEJADIAN INFEKSI NOSOKOMIAL PNEUMONIAPADA PASIEN YANG TERPASANG VENTILATOR DI RUANG INTENSIVE CARE. *JOM*. 2015;2(1).
17. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 19];92(9):1382–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.05.004>
18. Chang DW. *Clinical Application of Mechanical Ventilation*. Forth. Health Care: Stephen Helba. Delmar: Health Care: Stephen Helba; 2014.
19. Alfaray RI, Mahfud MI, Faizun RS. Duration Of Ventilation Support Usage And Development Of Ventilator-Associated Pneumonia: When Is The Most Time At Risk? *Indones J Anesthesiol Reanim* [Internet]. 2019 Jul 30 [cited 2023 Mar 27];1(1):26–31. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/IJAR/article/view/12706>
20. Jundi AF, KSS ND, Mulyana Y. Pattern of Bacteria and Its Susceptibility of Ventilator-Associated Pneumonia Patients in ICU at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung. *Althea Med J* [Internet]. 2016 Jun 30 [cited 2023 Mar 29];3(2):195–9. Available from: <https://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/amj/article/view/772>
21. Wahyuni DD, Amelia S, Fadine W. Profil Dan Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Ventilator Associated Pneumonia Di RSUP H. Adam Malik Medan. *J Pandu Husada*. 2020;1(4):198.
22. Shi MM, Monsel A, Rouby JJ, Xu YP, Zhu YG, Qu JM. Inoculation Pneumonia Caused by Coagulase Negative Staphylococcus. *Front Microbiol*

- [Internet]. 2019 Oct 4 [cited 2023 Mar 30];10:2198. Available from: [/pmc/articles/PMC6787291/](#)
23. Grochowalska A, Koziół-Montewka M, Oliynyk O, Krasij N. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Acinetobacter baumannii* in view of the microbial properties of the ESKAPE group in neighbouring countries – Poland and Ukraine. *J Pre-Clinical Clin Res* [Internet]. 2017 Dec 29 [cited 2023 Apr 2];11(2):111–5. Available from: <https://www.jpccr.eu/Ventilator-associated-pneumonia-VAP-caused-nby-Acinetobacter-baumannii-in-view-of,76024,0,2.html>
 24. Golia S, Sangeetha KT, Vasudha CL. Microbial Profile of Early and Late Onset Ventilator Associated Pneumonia in The Intensive Care Unit of A Tertiary Care Hospital in Bangalore, India. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2013 Nov 10 [cited 2023 Apr 2];7(11):2462. Available from: [/pmc/articles/PMC3879896/](#)
 25. Qin Y, Zhang J, Wu L, Zhang D, Fu L, Xue X. Comparison of the treatment efficacy between tigecycline plus high-dose cefoperazone-sulbactam and tigecycline monotherapy against ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 2];56(3):120–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319497/>
 26. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019 Jan 1;37(1):177–92.
 27. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Apr 2];18(3):318–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276051/>
 28. Maebed AZM, Gaber Y, Bakeer W, Dishisha T. Microbial etiologies of ventilator-associated pneumonia (VAP) in intensive care unit of Beni-Suef University's Hospital. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2021 Dec 1;10(1).

