

Ventilator-Associated Pneumonia and Its Pathogen in Intensive Unit Care

Putu Diwyandaani Priyahita¹,

¹ Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI : <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.3211>

Article Info

Received : August 18, 2023

Revised : August 25, 2023

Accepted : September 21, 2023

Abstract: Ventilator-Associated Pneumonia is pneumonia that appears in patients after at least 48 hours using a mechanical ventilator. Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) often occurs in the Intensive Care Unit (ICU) and is the second leading cause of infection in the ICU. Several researches in Indonesia shown a high prevalence and mortality rate in this type of Hospital Acquired Infections in ICU. Known risk factor of VAP are duration of ventilator, primary diagnosis, and comorbid such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pathogens also determined the severity of VAP and it was mostly caused by multi-drug resistant organism (MDRO) such as *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*.

Keywords: VAP, Ventilator-Associated Pneumonia, ICU, Intensive Unit Care

Citation: Priyahita, P. D., Octora, M. (2023). Ventilator-Associated Pneumonia and Its Pathogen in Intensive Unit Care. *Lombok Medical Journal*, 2(3), 129-134. <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.3211>

Introduction

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 paru (Charles et al., 2014). *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 % (Saragih et al., 2014). Angka tersebut dikaitkan dengan durasi penggunaan ventilator mekanik dan jenis kuman yang ditemukan (Saragih et al., 2014).

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* (Mustikaningtyas et al., 2022).. 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 kuat (Loubet et al., 2017).

Materials and Methods

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP) dan patogen di ICU. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan website pencarian kepustakaan dengan PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, Google Scholar, MDPI, Proquest dan repository universitas ternama dengan kata kunci pencarian yaitu VAP, *Ventilator-Associated Pneumonia*, *pathogen*, *bacteria*, ICU. Dalam studi literatur penulis memilih publikasi berbahasa Indonesia dan bahasa Inggris baik *article review* atau *original research*. Jumlah artikel akhir yang dipilih oleh penulis berjumlah 21 artikel.

Result and Discussion

Definisi Ventilator Associated-Pneumonia

Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) merupakan infeksi nosokomial umum, pneumonia yang terkait dengan pasien dengan ventilator mekanik. Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), definisi VAP adalah pneumonia yang dialami oleh pasien yang menggunakan ventilator mekanik selama lebih dari 48 jam dan memenuhi setidaknya satu kriteria radiografi, satu sistemik, dan dua paru.

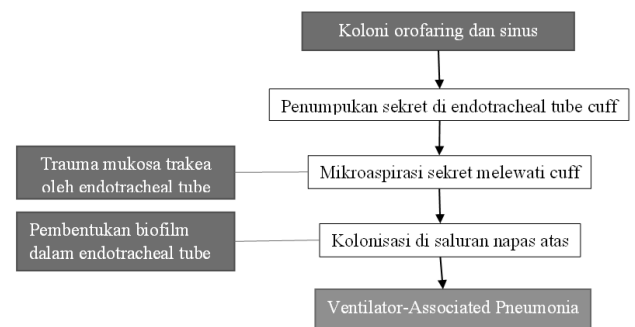
Epidemiologi Ventilator Associated-Pneumonia

Ventilator-Associated Pneumonia adalah infeksi nosokomial yang paling mengancam nyawa di *Intensive Care Unit* (ICU). Insidensi VAP bervariasi antara 5% - 67%, yang mana banyak ditemukan pada pasien dengan gangguan sistem imun, pembedahan, dan lanjut usia (Barbier et al., 2013). Penelitian Pratiwi (2018) di ICU RSUD Provinsi NTB tahun 2017, didapatkan prevalensi VAP yaitu 24,7%. Angka mortalitas VAP di ICU dapat mencapai 50%. Penelitian oleh Saragih et al (2014) dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusomo, insidensi VAP adalah 27,4% dan mortalitas pasien VAP mencapai angka 57,2% dengan melihat data selama tahun 2003-2012. Penelitian oleh ICU RSUD

Tugurejo Semarang tahun 2018 didapatkan prevalensi VAP yaitu 86,8% (Khayati et al., 2020)

Patogenesis Ventilator Associated-Pneumonia

Pneumonia merupakan respon host terhadap invasi dari bakteri. Reaksi fisiologi normal sistem pernapasan terhadap hal tersebut adalah membersihkan sekret dari laring dan faring baik dengan gerak mukosiliar atau refleks batuk. Pasien dengan ventilator mekanik yang tidak sadar tidak akan dapat memicu pembersihan sekret di orofaring. Mekanisme pertahanan juga tidak efektif pada pasien dengan gangguan imun. Koloni oral normal akan mulai meningkat (Lefebvre et al., 2022). Organisme ini bersama dengan sekresi yang terkumpul melewati trakea membentuk biofilm dan mencapai saluran udara distal yang dapat mengarah ke pneumonia. Organisme yang mencapai saluran napas distal kemudian melawan respon imun host (Jain et al., 2021). Selain itu, faktor penyulit seperti edema paru dan infeksi paru sebelumnya juga dapat meningkatkan multiplikasi bakteri. Sumber infeksi pada sebagian besar pasien dengan VAP adalah flora mulut atau bakteremia. Sumber lain bisa berupa isi perut, sirkulasi ventilator, pelembab udara, dan nebulizer (Charles et al., 2014).



Gambar 1. Skema Patogenesis Ventilator-Associated Pneumonia

Organisme patogen VAP beragam dari bakteri Gram positif hingga Gram negative dan jamur. *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) merupakan bakteri Gram positif yang umum di pasien VAP usia muda, mengalami koma traumatis, dan pasien bedah saraf. Sebagian besar organisme Gram positif sensitif terhadap penisilin, tetapi terdapat juga patogen resisten methicillin yang sebagian besar didapat dari komunitas. Faktor risiko untuk pasien dengan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah

riwayat pengobatan antibiotik sebelumnya, PPOK, durasi ventilasi mekanis yang lebih lama, pengobatan steroid, dan bronkoskopi sebelumnya (Karakuzu et al., 2018a). *Streptococcus pneumoniae* adalah organisme lain yang dapat menjajah rongga mulut. Hal ini terkait dengan perkembangan VAP pada hari-hari awal intubasi dan dengan cepat dieliminasi setelah terapi antibiotik. Virulensi *Streptococcus pneumoniae* juga dikaitkan dengan polisakarida kapsuler (Loubet et al., 2017).

Kriteria Diagnosis Ventilator Associated-Pneumonia

Diagnosis VAP dilakukan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang. Berdasarkan manifestasi klinisnya, diagnosis VAP dapat ditegakkan dengan menggunakan kriteria berdasarkan CDC (Tabel 2) dan skor *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) (Tabel 3).

Oleh karena banyak pasien yang menggunakan ventilator mekanik memiliki potensi mengalami penyakit lain yang menyerupai pneumonia, disarankan untuk mengambil sampel saluran napas bawah juga baik dengan sikat yang dilindungi bronkoskopi, *bronchoalveolar lavage* (BAL), atau melalui aspirasi ET. Skor CPIS yang sudah dimodifikasi juga biasanya digunakan untuk mendagnosis VAP dengan lebih objektif (Tabel 3). Pasien dikatakan mengidap Pneumonia apabila total skor mencapai 6.

Tabel 2. Kriteria VAP menurut CDC

Kriteria	Standar
Radiografi	≥2 tanda berikut pada rontgen toraks Infiltrat baru atau progresif dan persisten Konsolidasi Kapitasi
Sistemik	≥1 kriteria berikut ini Demam (>38 °C or >100.4 °F) Leukopenia (4,000 /mm ³) atau leukositosis (>12,000 /mm ³) Gangguan mental tanpa sebab pasti pada dewasa usai >70 tahun
Pulmoner	≥2 dari kriteria berikut Munculnya Sputum purulent atau perubahan karakteristik sputum, peningkatan sekret respirasi atau peningkatan kebutuhan <i>suction</i> Pertukaran gas memburuk (Misal desaturase, meningkatnya kebutuhan oksigen, atau meningkatnya kebutuhan ventilator)

Onset baru atau perburukan gejala
batuk, dyspnea atau takipnea
Terdapat suara rales atau bronkial

Faktor Penyulit dan Komplikasi Ventilator Associated-Pneumonia

Faktor-faktor penyulit yang meningkatkan risiko VAP dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu faktor host dan intervensi. Trauma, pasca-operasi, pasien luka bakar, ARDS, PPOK, Koloni bakteri di saluran napas atas, *enteral feeding*, Sinusitis, dan biofilm merupakan faktor risiko dari *host*. Faktor intervensi antara lain adalah durasi ventilator mekanik digunakan, frekuensi penggantian sirkuit ventilator, tipe sirkuit, ventilasi terbuka atau tertutup, tabung nasogastrik, posisi pasien, reintubasi, intubasi nasal, agen paralitik atau sedasi, dan pemindahan dari ruang ICU (Charles et al., 2014; Saragih et al., 2014). Beberapa komplikasi dari VAP adalah ulserasi akibat stress jalur pernapasan, *Deep Vein Thrombosis*(DVT), dan gagal multiorgan(Lefebvre et al., 2022).

Tabel 3. Skor CPIS

Kriteria	Nilai Rujukan	Skor
Suhu (°C)	≥36.5 dan ≤38.4	0
	≥38.5 dan ≤38.9	1
	≥39.0 atau ≤36.0	2
Hitung Leukosit	<4,000 atau <11,000	0
	≥4,000 dan ≤11,000	1
Sekret trakea	Sedikit	0
	Normal	1
	Banyak	2
	Purulen	+1
Oksigenasi	>240 atau ditemui ARDS	0
PaO ₂ /FiO ₂	≤240 dan tidak ada ARDS	2
Rontgen dada	Tidak ada infiltrat	0
	<i>Patchy</i> atau <i>infiltrate diffuse</i>	1
	infiltrat terlokalisasi	2

Klasifikasi Ventilator Associated-Pneumonia

Berdasarkan awitannya, VAP dapat dibagi menjadi dua yaitu Onset dini (*early-onset*) dan onset lambat (*late-onset*). Dikatakan onset dini apabila terjadi pada 4 hari pertama perawatan di ICU dan pada umumnya memiliki prognosis lebih baik karena disebabkan oleh kuman yang masih sensitive terhadap antibiotika daripada VAP onset lambat yang terjadi setelah 5 hari atau lebih perawatan yang memiliki prognosis yang lebih

buruk karena sering kali disebabkan oleh kuman patogen yang *multidrug resistant* (MDR) (Timsit et al., 2017).

Prognosis Ventilator Associated-Pneumonia

Diagnosis awal VAP serta pencegahan dengan pemberian antibiotik diketahui berkaitan dengan prognosis baik VAP (Karakuzu et al., 2018b). Terapi antibiotik yang tepat juga memperbaiki prognosis hingga 38% dan terapi yang tidak tepat dapat memperburuk prognosis hingga 90% (Andre C. Kalil et al., 2012). Pasien yang mendapatkan antibiotik dalam jangka waktu pendek pada awal penggunaan ventilator mekanik juga diketahui memiliki prognosis lebih baik daripada dalam jangka waktu panjang (Andre C. Kalil et al., 2012). Pasien VAP dengan bakteremia juga diketahui memiliki prognosis yang buruk dengan tingkat mortalitas mencapai 40.6% (Siempos et al., 2010). Hal tersebut berkaitan dengan keberagaman mikroorganisme patogen, sensitivitas antibiotik, serta penyakit penyerta lainnya. Prognosis VAP dapat diprediksi sejak awal admisi ke rumah sakit atau ICU dengan *Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) atau dengan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (Kalil et al., 2016).

Pola Kuman Penyebab Ventilator Associated-Pneumonia

Ventilator Associated-Pneumonia (VAP) dapat disebabkan oleh berbagai kuman, baik bakteri, virus maupun jamur (fungi). Sebagian besar VAP disebabkan oleh infeksi dari bakteri. Bakteri Gram negatif menjadi bakteri dengan pola infeksi terbanyak dan paling progresif. Sebagian bakteri yang ditemukan pada VAP merupakan flora normal mulut yang membentuk biofilm di ventilator mekanik, misalnya *Escherichia coli*. Patogen yang diidentifikasi dari kultur akan menentukan terapi antibiotik selanjutnya.

Escherichia coli dan *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif sedangkan *Staphylococcus aureus* serta *Enterococcus species* adalah bakteri Gram positif yang umum ditemukan pada pasien VAP. Bakteri ini paling sering dikaitkan dengan *Extended-spectrum Beta-lactamases* (ESBL) dan membuat bakteri resisten terhadap antibiotik penisilin dan sefalosporin. Penelitian di ICU RSUD Provinsi H. Adam Malik Medan periode Januari 2015-Juni 2016 menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* dan

Klebsiella pneumoniae serta *Acinetobacter baumannii* adalah bakteri Gram positif dan bakteri Gram negatif yang paling banyak ditemui (Nandini, 2017).

Acinetobacter spp. dan *Pseudomonas aeruginosa* juga merupakan bakteri Gram negatif yang sering ditemukan pada pasien VAP di ICU. Hal tersebut dikaitkan dengan resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga dan keempat pada strain *Enterobacteriaceae* karena ESBL yang didapat dan/atau AmpC-laktamase dan penyebaran strain penghasil *carbapenemase* (Russo et al., 2018). Isolat *Multi Drug Resistance* (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* juga semakin banyak ditemukan. Setengah sampai dua pertiga strain *Acinetobacter baumannii* yang menyebabkan VAP resisten terhadap carbapenem. Resistensi kolistin meningkat mengikuti kenaikan tingkat konsumsi kolistin untuk mengobati organisme resisten terhadap obat (XDR) secara ekstensif. VAP mungkin disebabkan oleh beberapa patogen yang dapat mempersulit pendekatan terapeutik (Russo et al., 2018).

Jamur jarang menyebabkan VAP (Fàbregas et al., 1996). *Candida spp.* adalah *yeast* yang paling umum terisolasi dalam sampel respiratori. Kolonisasi saluran pernapasan bagian bawah oleh *Candida spp.* mempengaruhi hingga 27% dari pasien ventilasi mekanik dan dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko VAP bakteri, terutama disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* (Delisle et al., 2011). Namun belum ada penelitian yang mendukung peran langsung *Candida spp.* sebagai patogen penyebab VAP.

Aspergillus spp. (terutama *Aspergillus fumigatus*) diketahui berpengaruh dalam beberapa kasus VAP onset lambat, terutama pada pasien dengan riwayat influenza (Schauwvlieghe et al., 2018). Virus influenza, *respiratory syncytial virus*, dan virus pernapasan lainnya juga dapat menjadi patogen penyebab untuk VAP. *Herpesviridae Herpes simplex virus* (HSV) dan *Cytomegalovirus* (CMV) dapat menyebabkan pneumonia akibat reaktivasi virus pada pasien dengan ventilasi mekanis yang mengalami gangguan sistem imun dan non-immunokompromais (Hong et al., 2014). Reaktivasi CMV didapatkan pada 20-30% pasien dengan kondisi kritis, terutama pada pasien dengan kegagalan multi-organ dan perawatan ICU yang lama (Loubet et al., 2017). Pneumonia akibat CMV

banyak ditemui pada pasien ARDS dengan perburukan klinis yang persisten dan kultur bakteri *lavage bronchoalveolar* negatif. Virus lain juga teridentifikasi pada pasien berventilasi mekanis, tetapi patogenitasnya belum banyak diterlusrui (Papazian et al., 2020).

Conclusion

Ventilator-Associated Penumonia adalah penyebab utama kedua infeksi di ICU, yang terjadi setelah setidaknya 48 jam penggunaan ventilator mekanik. Ada beberapa kriteria yang dapat digunakan untuk mendiagnosis VAP, diantaranya dari CDC dan CPIS. Setiap rumah sakit mungkin memiliki kriteria yang berbeda tetapi serupa dan bersumber pada kriteria tersebut. Demam, takipnea, leukositosis, dan infiltrasi yang ditemukan di parenkim paru adalah gejala umum VAP. Kultur spesimen diperlukan untuk mengidentifikasi patogen penyebab dan menentukan terapi antibiotik yang paling efektif, karena prognosis VAP bergantung pada penggunaan antibiotik yang pasti dan pengobatan yang cepat.

References

- Andre C. Kalil, Mark L. Metersky, Michael Klompas, John Muscedere, Daniel A. Sweeney, Lucy B. Palmer, Lena M. Napolitano, Naomi P. O'Grady, John G. Bartlett, Jordi Carratalà, Ali A. El Solh, Santiago Ewig, Paul D. Fey, Thomas M. File Jr, Marcos I. Restrepo, Jason A. Roberts, Grant W. Waterer, Peggy Cruse, Shandra L. Knight, & Jan L. Brozek. (2012). Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Https://Doi.Org/10.1164/Rccm.200405-644ST*, 171(4), 388-416. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200405-644ST>
- Barbier, F., Andremont, A., Wolff, M., & Bouadma, L. (2013). Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 19(3), 216-228. <https://doi.org/10.1097/MCP.0B013E32835F27B E>
- Charles, M. V. P., Kali, A., Easow, J. M., Joseph, N. M., Ravishankar, M., Srinivasan, S., Kumar, S., & Umadevi, S. (2014). Ventilator-associated pneumonia. *The Australasian Medical Journal*, 7(8), 334. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2014.2105>
- Delisle, M. S., Williamson, D. R., Albert, M., Perreault, M. M., Jiang, X., Day, A. G., & Heyland, D. K. (2011). Impact of *Candida* species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Canadian Respiratory Journal*, 18(3), 131-136. <https://doi.org/10.1155/2011/827692>
- Fàbregas, N., Torres, A., El-Ebiary, M., Ramírez, J., Hernández, C., González, J., De La Bellacasa, J. P., Jiménez De Anta, M. T., & Rodríguez-Roisin, R. (1996). Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*, 84(4), 760-771. <https://doi.org/10.1097/0000542-199604000-00002>
- Hong, H. L., Hong, S. B., Ko, G. B., Huh, J. W., Sung, H., Do, K. H., Kim, S. H., Lee, S. O., Kim, M. N., Jeong, J. Y., Lim, C. M., Kim, Y. S., Woo, J. H., Koh, Y., & Choi, S. H. (2014). Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0095865>
- Jain, V., Vashisht, R., Yilmaz, G., & Bhardwaj, A. (2021). Pneumonia Pathology. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/>
- Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., Napolitano, L. M., O'Grady, N. P., Bartlett, J. G., Carratalà, J., El Solh, A. A., Ewig, S., Fey, P. D., File, T. M., Restrepo, M. I., Roberts, J. A., Waterer, G. W., Cruse, P., Knight, S. L., & Brozek, J. L. (2016). 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*, 63(5), e61-e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
- Karakuzu, Z., Iscimen, R., Akalin, H., Girgin, N. K., Kahveci, F., & Sinirtas, M. (2018a). Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 24, 1321. <https://doi.org/10.12659/MSM.905919>
- Karakuzu, Z., Iscimen, R., Akalin, H., Girgin, N. K., Kahveci, F., & Sinirtas, M. (2018b). Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 24, 1321. <https://doi.org/10.12659/MSM.905919>
- Khayati, N., Rohana, N., Apriana Program Studi Ners

- STIKES Widya Husada Semarang, R., Subali Raya No, J., & -Semarang, K. (2020). Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kejadian Ventilator Associated Pneumonia pada Pasien yang Menggunakan Ventilator Mekanik. *Jurnal Ners Widya Husada*, 4(3), 85–94. <http://journal.uwhs.ac.id/index.php/jners/article/view/321>
- Lefebvre, C. W., Babich, J. P., Grendell, J. H., Grendell, J. H., Heffner, J. E., Thibault, R., Pichard, C., Monnet, X., Teboul, J.-L., Sinderby, C. A., Beck, J., Onugha, O. I., Spain, D. A., Bensard, D. D., Partrick, D. A., Asensio, J. A., Verde, J. M., Yeh, D. D., Cohen, M., ... Muizelaar, J. P. (2022). Ventilator-associated Pneumonia. *Encyclopedia of Intensive Care Medicine*, 1773–1782. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00418-6_91
- Loubet, P., Voirit, G., Houhou-Fidouh, N., Neuville, M., Bouadma, L., Lescure, F. X., Descamps, D., Timsit, J. F., Yazdanpanah, Y., & Visseaux, B. (2017). Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 91, 52–57. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2017.04.001>
- Mustikaningtyas, M. H., Semedi, B. P., & Kuntaman, K. (2022). Bacterial and Sensitivity Pattern of Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Unit. *Majalah Biomorfologi*, 32(1), 22. <https://doi.org/10.20473/mbiom.v32i1.2022.22-28>
- Nandini. (2017). KARAKTERISTIK PASIEN DAN POLA KUMAN PENYEBAB VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA (VAP) PADA PASIEN ICU RSUP. H. ADAM MALIK MEDAN PERIODE JANUARI 2015-JUNI 2016. [Undergraduated Dissertation] Repository Universitas Sumatera Utara
- Papazian, L., Klompas, M., & Luyt, C. E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 888. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-05980-0>
- Pratiwi, M. (2018). SURVEILANS HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS (HAIS) PADA KELOMPOK PNEUMONIADI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PROVINSI NTB TAHUN 2017. [Undergraduated Dissertation] Repository University of Mataram
- Russo, A., Giuliano, S., Ceccarelli, G., Alessandri, F., Giordano, A., Brunetti, G., & Venditti, M. (2018). Comparison of Septic Shock Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit Patients. <https://doi.org/10.1128/AAC>
- Saragih, R. J., Amin, Z., Sedono, R., Pitoyo, C. W., & Rumende, C. M. (2014). Prediktor Mortalitas Pasien dengan Ventilator-Associated Pneumonia di RS Cipto Mangunkusumo. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 2(2), 2–9. <https://doi.org/10.23886/ejki.2.4011>
- Schauwvlieghe, A. F. A. D., Rijnders, B. J. A., Philips, N., Verwijs, R., Vanderbeke, L., Van Tienen, C., Lagrou, K., Verweij, P. E., Van de Veerdonk, F. L., Gommers, D., Spronk, P., Bergmans, D. C. J. J., Hoedemaekers, A., Andrinopoulou, E. R., van den Berg, C. H. S. B., Juffermans, N. P., Hodiamont, C. J., Vonk, A. G., Depuydt, P., ... Wauters, J. (2018). Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 6(10), 782–792. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30274-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30274-1)
- Siempos, I. I., Vardakas, K. Z., Kyriakopoulos, C. E., Ntaidou, T. K., & Falagas, M. E. (2010). Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 33(6), 590–601. <https://doi.org/10.1097/SHK.0B013E3181CC0418>
- Timsit, J. F., Esaied, W., Neuville, M., Bouadma, L., & Mourvillier, B. (2017). Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*, 6. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.12222.1>